Année 2017

# ÉLEVAGES FOYERS DE TUBERCULOSE BOVINE AYANT FAIT L'OBJET D'UN ASSAINISSEMENT PAR ABATTAGE PARTIEL DEPUIS SON AUTORISATION SUR TOUT LE TERRITOIRE NATIONAL EN 2014 : TYPOLOGIE DES ÉLEVAGES CONCERNÉS, ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ DU DISPOSITIF

## THÈSE

Pour le

# DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

#### LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le. 23 novembre 2017

#### par

#### Valentine, Marie-Christine, Catherine POIRIER

Née le 3 février 1992 à Châtenay-Malabry (Hauts-de-Seine)

JURY

**Président :** Pr. COPIE **Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL** 

#### **Membres**

Directeur : Anne Praud Maître de conférences à l'ENVA Unité pédagogique Maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - DPASP Unité de recherche EpiMAI - ENVA/Anses

> Assesseur : Yves Millemann Professeur à l'ENVA Unité de pathologie des animaux de production – DPASP

#### Liste des membres du corps enseignant

Directeur, par intérim : M. le Professeur Degueurce Christophe

Directeurs honoraires: MM. les Professeurs: Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard. Professeurs émérites: Mme et MM.: Bénet Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis,

> Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) hef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie

- Pr Chetboul Valérie\*

- Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de clinique équine

- Pr Audigé Fabrice

- Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences

- Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle

- Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie

- Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier

- Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier

- Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier

- Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de médecine interne

- Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences

- Pr Blot Stéphane\*

- Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférence contractuel

- Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier

- Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences

Discipline : imagerie médicale

- Dr Stambouli Fouzia, Praticien hospitalier

Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport

- Dr Cléro Delphine, Maître de conférences

- Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences

- Pr Grandjean Dominique\*

- Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier

- Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences

Unité pédagogique de pathologie chirurgicale

- Pr Fayolle Pascal- Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences

- Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences

- Pr Moissonnier Pierre

- Pr Viateau-Duval Véronique\*

Discipline: anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs

- Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences

Discipline: ophtalmologie

- Dr Chahory Sabine, Maître de conférences

Discipline: nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments

- Pr Augustin Jean-Christophe

- Dr Bolnot François, Maître de conférences \*

- Pr Carlier Vincent

Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie

- Pr Dufour Barbara\*

- Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia

- Dr Praud Anne, Maître de conférences

- Dr Rivière Julie, Maître de conférences

Unité pédagogique de pathologie des animaux de production

- Pr Adjou Karim\*

- Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences

- Pr Millemann Yves

- Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences

- Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier Maxime Delsart, Maître de Conférences

Unité pédagogique de reproduction animale

- Dr Constant Fabienne, Maître de conférences\*

- Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier

- Dr Mauffré Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel

Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale

- Dr Arné Pascal, Maître de conférences

- Pr Bossé Philippe\*

- Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences

- Pr Grimard-Ballif Bénédicte

- Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences

- Pr Ponter Andrew

- Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Dr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques

- Pr Chateau Henry

- Pr Crevier-Denoix Nathalie

- Pr Degueurce Christophe

- Pr Robert Céline

Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie

- Pr Boulouis Henri-Jean\*

- Pr Eloit Marc

- Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences

- Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences

- Pr Quintin-Colonna Françoise

Unité pédagogique de biochimie

- Pr Bellier Sylvain\*

- Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier

Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences

Discipline: éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié

Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique

- Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences

- Pr Fontaine Jean-Jacques\* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences

- Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences

Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques

- Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais)

- Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) \*

- Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management)

Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie

- Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP)

- Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC)

- Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques\*

- Dr Polack Bruno, Maître de conférences

- Dr Risco-Castillo Véronica, Maître de conférences

Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie

- Pr Enriquez Brigitte,

- Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences \*

- Pr Tissier Renaud

Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique

- Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique)

- Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)

- Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie)

- Pr Panthier Jean-Jacques (Génétique)

- Dr Pilot-Storck Fanny, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)

Pr Tiret Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) \*

responsable d'unité pédagogique

# REMERCIEMENTS

Au Professeur de la faculté de Médecine de Créteil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

Au Docteur. Anne Praud,

Maître de conférences en maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour vos conseils avisés et votre confiance, votre gentillesse et vos encouragements et pour le temps que vous m'avez consacré,

Très sincères remerciements.

Au Professeur Yves Millmann,

Professeur à l'ENVA dans l'unité de pathologie des animaux de production,

Pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail,

Sincères remerciements.

Au Professeur Barbara Dufour et aux enseignants de l'unité des maladies réglementés, zoonoses et épidémiologie,

Pour m'avoir donné le goût de la santé publique et de l'épidémiologie et pour m'avoir si bien accueillie au sein de l'unité EpiMAI,

Très sincères remerciements.

Aux membres des unités Epi et EpiMAI, pour leur accueil chaleureux et pour les échanges d'idées et les discussions,

Très sincères remerciements.

À tous nos interlocuteurs des DDPP 21, 08 et 24, du CIREV Bourgogne, de la DRAAF d'Occitanie et du LNR tuberculose pour nous avoir fourni les données indispensables à ce travail et avoir ensuite répondu à mes questions,

Toute ma gratitude.

À mes parents pour leur soutien sans faille dans tout ce que j'entreprends.

À Juliette et Marie-Margaux, j'ai bien l'intention de vous rejoindre un jour en Bretagne.

À tous les autres membres de ma famille pour leur présence bienveillante et encourageante.

A Anna-Charlotte, Camille, Lauranne, Hortense, David, François, Chloé et Delphine, j'ai eu de la chance de vous avoir à mes côtés pendant ces années d'école.

À Adrien, ce fut un plaisir de partager la salle des stagiaires et de discuter tuberculose bovine avec toi.

À Flore, pour ces cinq années de collocation.

À Élodie, qui m'a parfaitement accueillie dans cette école.

À Charline, je te souhaite le meilleur pour la suite.

À Benjamin, heureusement que j'ai découvert le rock.

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES	2
TABLE DES TABLEAUX	3
TABLE DES ANNEXES	4
LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES	5
INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. LA TUBERCULOSE BOVINE : GENERALITES	9 9 . 14 . 18 . 21
<ol> <li>Diagnostic</li></ol>	. 22 . 35 . 35
DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE	41
ANALYSE DES DONNEES DU PROTOCOLE D'ABATTAGE PARTIEL MIS EN PLACE DEPUIS JUILLET 2014	
<ol> <li>CONTEXTE</li> <li>MATERIEL ET METHODE</li> <li>Données disponibles</li> <li>Tests réalisés</li> <li>Outils statistiques et informatiques utilisés</li> <li>Description de la base de données obtenue</li> <li>Analyses effectuées</li> <li>RESULTATS</li> <li>Typologie des élevages concernés par l'abattage partiel</li> <li>Évaluation de l'efficacité du dispositif d'assainissement par abattage partiel utilisé en France</li> <li>Initiation d'une réflexion sur les freins pratiques et socio-économiques à l'abattage partiel : l'acceptation du protocole</li> <li>DISCUSSION</li> </ol>	. 41 . 43 . 43 . 43 . 45 . 47 . 55
<ol> <li>DISCUSSION</li></ol>	. 75 . 77 . 78
<ol> <li>Méthode utilisée</li></ol>	. 75 . 77 . 78
<ol> <li>Méthode utilisée</li></ol>	. 75 . 77 . 78 . 82

# Table des figures

Figure 1: Representation Schematique de la reponse immunitaire chez un bovin infecte par  M y cobacterium bovin y y y y y y y y	
D'APRES WATERS ET AL., 2010	10
FIGURE 2: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES REPONSES DU SYSTEME IMMUNITAIRE BOVIN AUX DIFFERENTS TESTS DE DEPISTA	4GE
EN FONCTION DU TEMPS, D'APRES DE LA RUA-DOMENECH ET AL., 2006	11
FIGURE 3: PHOTOGRAPHIE D'UN GRANULOME TUBERCULEUX SUR LE POUMON D'UNE CHEVRE D'APRES DOMINGO ET AL., 201	4. 13
FIGURE 4: PHOTOGRAPHIES DE LESIONS DE TUBERCULOSE CHRONIQUE SUR DES POUMONS DE BOVIN D'APRES (DOMINGO ET A	L.,
2014). À GAUCHE : LES LESIONS DU LOBE DIAPHRAGMATIQUE DU POUMON SONT CLAIREMENT DELIMITEES DE LA PARTIF	Ξ
SAINE DU POUMON. À DROITE : LESION DE TUBERCULEUSE CASEEUSE DE SURINFECTION	13
FIGURE 5 : SECTION HISTOLOGIQUE DU NŒUD LYMPHATIQUE MEDIASTINAL D'UNE VACHE PRESENTANT UN GRANULOME	
TUBERCULEUX A SON STADE INITIAL, COLORATION HEMATOXYLINE EOSINE (HE), D'APRESDOMINGO ET AL., 2014	14
FIGURE 6 : ÉVOLUTION DU TAUX DE PREVALENCE ET D'INCIDENCE ANNUELLE DE LA TUBERCULOSE BOVINE DE 1995 A 2014	
(CAVALERIE <i>ET Al.</i> , 2015)	15
FIGURE 7: DISTRIBUTION PAR COMMUNE DES FOYERS INCIDENTS DE TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE DE 2000 A 2014 (CAV.	ALERIE
ET AL., 2015)	15
FIGURE 8 : LOCALISATION DE L'INJECTION INTRADERMIQUE DE TUBERCULINE BOVINE LORS DE L'IDS D'APRES GDS 18, 2017	23
FIGURE 9: CARACTERISTIQUES DE LA REACTION TUBERCULINIQUE D'APRES (BENET ET AL., 2016)	24
FIGURE 10: LOCALISATION DES INJECTIONS DE TUBERCULINE AVIAIRE ET BOVINE LORS D'UNE IDC D'APRES (GDS 18, 2017)	25
FIGURE 11: REPRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS DE L'IDC (NOTE DE SERVICE DGAL/SDSPA/2015-803)	26
FIGURE 12 : SCHEMA DE LA SEQUENCE DES CONTROLES LORS D'ABATTAGE PARTIEL (NOTE DE SERVICE DGAL/SDSPA/2014-54	41)
	36
FIGURE 13: REPARTITION DES FOYERS DE TUBERCULOSE BOVINE (EN NOMBRE D'ELEVAGES) ENTRE LE 04/07/2014 ET LE	
18/01/2017 DANS LES CINQ DEPARTEMENTS ENREGISTRES DANS LA BASE DE DONNEES	44
FIGURE 14: REPARTITION DES MODALITES D'ASSAINISSEMENT UTILISEES DANS LES DIFFERENTS DEPARTEMENTS ENTRE LE	
04/07/2014 ET LE 18/01/2017	44
FIGURE 15 : SCHEMA EXPLICATIF DES MODALITES DE CALCUL DES INTERVALLES ENTRE CONTROLE THEORIQUES	46
FIGURE 16: REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES DE PRODUCTION DES ELEVAGES DE LA BASE DE DONNEES SELON LA MODALITE	
D'ASSAINISSEMENT CHOISIE (EN NOMBRE D'ELEVAGES)	47
FIGURE 17 : REPARTITION DES EFFECTIFS DES ELEVAGES FOYERS DE TUBERCULOSE BOVINE DANS LE 08, LE 21, LE 24, LE 40 ET L	E 64
ENTRE LE 04/07/2014 ET LE 18/01/201, SELON LE TYPE D'ASSAINISSEMENT MIS EN OEUVRE	48
FIGURE 18: PROPORTION (EN %) DES MODALITES DE DETECTION DES FOYERS EN FONCTION DE LEUR MODALITE D'ASSAINISSEM	ENT
POUR LES ELEVAGES FOYERS ENTRE JUILLET 2014 ET JANVIER 2017 DE LA BASE DE DONNEES	49
FIGURE 19: PROPORTION (EN %) DE CHAQUE MODALITE D'ASSAINISSEMENT PRATIQUEE APRES JUILLET 2014 DANS LES FOYERS	;
RESURGENTS OU RECONTAMINES ET DANS LES FOYERS NOUVELLEMENT CONTAMINES	50
FIGURE 20 : PROPORTION (EN %) DES MODALITES D'ASSAINISSEMENT APRES 2014, EN FONCTION DU TYPE D'ASSAINISSEMENT	
PRATIQUE AVANT 2014, DANS LES 30 FOYERS RESURGENTS OU RECONTAMINES POUR LESQUELS LE TYPE D'ABATTAGE	
PRATIQUE AVANT 2014 ETAIT DISPONIBLE DANS LES DONNEES RECUEILLIES	51
FIGURE 21 : NOMBRE DE CAS CONFIRMES (EN DEHORS DU CAS INDEX) PENDANT L'ASSAINISSEMENT DANS LES ELEVAGES AYANT	
engage un AS (AS et AS→AT) tous statuts confondus (requalifie ou non) (75 elevages)	52
FIGURE 22 : REPARTITION DES CAS CONFIRMES EN FONCTION DU RANG DE CONTROLE CONSIDERE (EN NOMBRE DE FOYERS)	53
$Figure\ 23: Effectif\ des\ elevages\ requalifies\ suite\ a\ un\ assain is sement\ par\ AS\ en\ fonction\ du\ nombre\ d'animaux$	
CONFIRMES INFECTES PENDANT L'ASSAINISSEMENT	53
FIGURE 24 : REPARTITION DES MOYENNES PONDEREES DES DELAIS ENTRE LES CONTROLES DES ELEVAGES AYANT DEBUTE UN ABA	TTAGE
SELECTIF QUELQUE SOIT LEUR STATUT (REQUALIFIES OU NON) (EN NOMBRE D'ELEVAGES)	56
FIGURE 25 : PROPORTION (EN %) DES ELEVAGES DE CHAQUE CLASSE D'INTERVALLE MOYEN PONDERE ENTRE LES CONTROLES PO	UR
LESQUELS $0,1\mathrm{OU}2$ cas confirmes ont ete mis en evidence au cours de l'assainissement (en dehors du cas in	IDEX)
Figure 26 : Proportion (en %) des elevages de chaque classe d'intervalle moyen pondere entre les controles po	
LESQUELS 3, 4 OU 5 CONTROLES ONT ETE NECESSAIRES A LA REQUALIFICATION	
FIGURE 27 : NOMBRE DE CONTROLES EFFECTIVEMENT REALISES DANS LES DELAIS PRECONISES, OU DONT L'INTERVALLE MINIMA	LOU
MAXIMAL THEORIQUE CALCULE N'APPARTIENT PAS A LA FOURCHETTE RECOMMANDEE, DANS LES ELEVAGES ASSAINIS PAR	AS

de l'echantillon (120 controles)	.57
FIGURE 28 : DELAI D'ABATTAGE DES BOVINS A RESULTATS NON NEGATIFS A PARTIR DE LA DATE DE LEUR PREMIER TEST A RESULTAT N	
NEGATIF ET EN FONCTION DU RESULTAT A CE PREMIER TEST	
FIGURE 29 : DIAGRAMME DU NOMBRE DE BOVINS CONFIRMES INFECTES PENDANT L'ASSAINISSEMENT DANS LES ELEVAGES EN AS REQUALIFIES, EN FONCTION DU DELAI MOYEN D'ABATTAGE DE LEURS ANIMAUX A RESULTATS NON NEGATIFS (PROPORTION	ET
(EN %) DES ELEVAGES FOYERS)	.61
FIGURE 30 : DIAGRAMME DU NOMBRE DE CONTROLES NECESSAIRES A LA REQUALIFICATION DANS LES ELEVAGES EN AS ET	
REQUALIFIES EN FONCTION DU DELAI MOYEN D'ABATTAGE DE LEURS ANIMAUX A RESULTATS NON NEGATIFS (PROPORTION	
(EN %) DES ELEVAGES FOYERS)	.61
FIGURE 31 : PROFIL AU DEUXIEME CONTROLE DES 82 ANIMAUX EPARGNES ININTERPRETABLES EN IFN, ET NEGATIFS EN ID AU	
PREMIER CONTROLE	
Figure $32$ : Profil au troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animaux epargnes (non abattus au moment du troisieme controle des $79$ animau	
ET AYANT OBTENU UN RESULTAT IFN, ININTERPRETABLE AU PREMIER CONTROLE	. 66
FIGURE 33 : DEVENIR DES ANIMAUX NON NEGATIFS AU TROISIEME CONTROLE ALORS QU'ILS ETAIENT NON NEGATIFS AU PREMIER	
CONTROLE ET / OU AU SECOND CONTROLE	. 68
FIGURE 34 : REPARTITION DES DELAIS DE REQUALIFICATION DES ELEVAGES REQUALIFIES SELON LEUR MODALITE D'ABATTAGE	
(PROPORTION (EN %) DES ELEVAGES REQUALIFIES)	. 71
Figure $35$ : Repartition du temps passe sous APDI pour les elevages en AS et pour ceux en cours de passage en AT, $N$	
REQUALIFIES AU MOMENT DE LA RECOLTE DES DONNEES (EN NOMBRE D'ELEVAGES FOYERS)	.72
FIGURE 36 : REPARTITION DU POURCENTAGE D'ANIMAUX ABATTUS DANS LES ELEVAGES ASSAINIS PAR AS ET REQUALIFIES	.73
(CAVALERIE ET AL., 2015) ET LOCALISATION DES CINQ DEPARTEMENTS DANS LESQUELS ONT ETE COLLECTEES LES DONNEES.	. 75

# Table des tableaux

TABLEAU 1 : INTERPRETATION DE LA LECTURE QUANTITATIVE DES RESULTATS DE L'IDS D'APRES LA NOTE DE SERVICE	
DGAL/SDSPA/2015-803	24
TABLEAU 2: GRILLE D'INTERPRETATION DES RESULTATS D'UNE IDC	25
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DES TESTS IDS ET IDC	26
TABLEAU 4 : CRITERES DE VALIDATION DE LA QUALITE DE L'ECHANTILLON ET DE LA TECHNIQUE ELISA UTILISEE, FIXES PAI	R LE LNR ET
AUTORISANT L'INTERPRETATION DES RESULTATS DU TEST DE DOSAGE DE L'INTERFERON GAMMA	28
TABLEAU 5 : GRILLES D'INTERPRETATION DES RATIOS CALCULES DANS LE CADRE DU TEST DE DOSAGE DE L'INTERFERON GA	,
BOVIGAM® (D'APRES L'ANNEXE V DE LA NOTE DE SERVICE DGAL/SDSPA/2015-803)	29
TABLEAU 6 : GRILLE D'INTERPRETATION GENERALE DU TEST DE DOSAGE DE L'INTERFERON GAMMA, TEST BOVIGAM® PAF	₹
CROISEMENT DES INTERPRETATIONS DES TROIS RATIOS CALCULES (RATIO PPD, PPDB ET MIX-EC) (D'APRES L'AN NOTE DE SERVICE DGAL/SDSPA/2015-803)	
TABLEAU 7 : SYNTHESE DES RESULTATS DES ETUDES DE SENSIBILITE (SE) ET SPECIFICITE (SP) DU TEST DE DOSAGE DE L'INT	ΓERFERON
GAMMA TROUVEES DANS LA LITTERATURE	31
TABLEAU 8 : INFLUENCE DE DIFFERENTS FACTEURS SUR LES RESULTATS DU TEST DE DOSAGE DE L'INTERFERON GAMMA	32
TABLEAU 9 : ILLUSTRATION DE LA VARIABILITE DES MODALITES D'UTILISATION, DANS LE CADRE DU DEPISTAGE DE LA TUBE	RCULOSE
BOVINE, DU TEST DE DOSAGE DE L'INTERFERON GAMMA ENTRE DES PAYS EUROPEENS D'APRES (EFSA, 2012) ET	(RIVIERE ET
AL., 2014)	33
TABLEAU 10 : PRINCIPAUX AVANTAGES ET INCONVENIENTS D'UN ASSAINISSEMENT PAR ABATTAGE PARTIEL PAR RAPPORT	A UN
ABATTAGE TOTAL	38
TABLEAU 11: RECAPITULATIF DES DONNEES RECUEILLIES POUR LA CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES UTILISEE DAN	IS CETTE
ETUDE	
Tableau 12: Repartition des differents types d'elevage selon la modalite d'assainissement choisie	
Tableau $13:$ Effectifs des elevages en fonction du type d'assainissement pratique (en nombre de tetes)	48
TABLEAU 14 : PROPORTION DES MODALITES DE DETECTION DES FOYERS POUR LES ELEVAGES FOYERS DE LA BASE DE DON	
L'ECHELLE NATIONALE	
TARLEALL 15 : NOMBRE DE CAS CONFIRMES DE TURERCULOSE ROVINE DENDANT L'ASSAINISSEMENT. DANS LES ELEVAGE	. C

REQUALIFIES SUITE A UN ASSAINISSEMENT PAR ABATTAGE SELECTIF	52
TABLEAU 16: DELAIS THEORIQUES ENTRE LES CONTROLES CALCULES A L'ECHELLE DES ELEVAGES	55
TABLEAU 17: RESPECT DES DELAIS INTER-CONTROLE A L'ECHELLE DES BOVINS, POUR LES TESTS DONT LES RESULTATS ONT ETE	
ENREGISTRES DANS LES BASES DE DONNEES RECUEILLIES	58
TABLEAU 18: GESTION DES BOVINS NON NEGATIFS DANS LES 76 ELEVAGES DE LA BASE DE DONNEES AYANT ENTAME UN	
ASSAINISSEMENT PAR AS	59
TABLEAU 19 : DELAI D'ABATTAGE DES BOVINS A RESULTATS NON NEGATIFS A L'UN DES DEUX TESTS (A PARTIR DE LA DATE DU TEST	Α
RESULTAT NON NEGATIF)	59
TABLEAU 20 : PROFIL DES ANIMAUX NON NEGATIFS ET NON ABATTUS LORS DE LEUR PREMIER CONTROLE NON NEGATIF	62
TABLEAU 21: PROFIL AU SECOND CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* AU PREMIER CONTROLE	64
TABLEAU 22 : PROFIL AU TROISIEME CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* AU DEUXIEME CONTROLE	64
TABLEAU 23: PROFIL AU DEUXIEME CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* AU PREMIER CONTROLE CAR LEURS	
RESULTATS ETAIENT NEGATIFS (ET/OU ININTERPRETABLES) AU PREMIER CONTROLE	65
TABLEAU 24 : PROFIL AU TROISIEME CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* AU CONTROLE 2 CAR LEURS RESULTATS	
ETAIENT NEGATIFS (ET/OU ININTERPRETABLES) AUX DEUX PREMIERS CONTROLES	65
TABLEAU 25: PROFIL AU SECOND CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* ALORS QU'ILS ETAIENT NON NEGATIFS AU	
PREMIER CONTROLE	67
TABLEAU 26: PROFIL AU TROISIEME CONTROLE DES ANIMAUX QUI ONT ETE EPARGNES* ALORS QU'ILS ETAIENT NON NEGATIFS AL	J
PREMIER ET / OU AU SECOND CONTROLE	67
TABLEAU 27: GAIN EN SENSIBILITE APPORTE PAR L'UTILISATION EN PARALLELE DES TESTS ID ET IFN,	70
TABLEAU 28: IMPACT SUR LA SPECIFICITE DU PROTOCOLE DE L'UTILISATION DES DEUX TESTS EN PARALLELE	70
TABLEAU 29 : COMPARAISON DE LA MEDIANE DES EFFECTIFS DES ELEVAGES FOYERS RESURGENTS CHOISISSANT A NOUVEAU	
L'ABATTAGE SELECTIF AVEC CELLE DES ELEVAGES ABANDONNANT LE PROTOCOLE	74
TABLEAU 30 : PROPORTION DE CHAQUE MODALITE D'ASSAINISSEMENT DANS LES FOYERS DE LA BASE DE DONNEE ET AU NIVEAU	
NATIONAL	75
T. 1.1. 1	
Table des annexes	
$ Annexe\ 1: Arbre\ decisionnel\ de\ la\ confirmation\ de\ l'infection\ lors\ d'un\ abattage\ diagnostique,\ d'apres\ la\ note$	
SERVICE DGAL/SDSPA/2014-108 DU 13/02/2014	91
ANNEXE 2: LES TABLES DE LA BASE DE DONNEES ACCESS®	92

# Liste des abréviations et sigles

Anses : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail

APDI: Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection

APMS : Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance

AS: Abattage sélectif

AS - AT : Élevage ayant débuté un assainissement par abattage sélectif mais ayant interrompu le protocole pour passer en abattage total

AT: Abattage total

BDNI: Base de Données Nationale de l'Identification

CIREV : Cellule Inter-Régionale d'Épidémiologie Vétérinaire

Cofrac: Comité français d'accréditation

DD(CS)PP: Direction Départementale de (la Cohésion Sociale et de) la Protection des Populations

DGAl : Direction Générale de l'Alimentation

DO: Densité optique

DRAAF: Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt

EDE: Numéro d'identification des élevages auprès de l'Etablissement Départemental de l'Élevage

GDS: Groupement de Défense Sanitaire

HE: Hématoxyline éosine

HSR: Hypersensibilité retardée

LNR: Laboratoire National de Référence

I : Ininterprétable

ID: Intradermotuberculination

IDS: Intradermotuberculination simple

IDC: Intradermotuberculination comparative

IFNγ: Interféron gamma

NC : Non conclusif NS : Note de service

PCR : Polymerase Chain Reaction

PPD: Purified Protein Derivative

PPDA: Purified Protein Derivative Aviaire PPDB: Purified Protein Derivative Bovine

PBS: Phosphate Buffered Saline (= tampon phosphate salin)

PWM: Poke Weed Mitogen (= témoin positif d'immunocompétence cellulaire)

RIMC : Réponse immunitaire à médiation cellulaire

RIMH : Réponse immunitaire à médiation humorale

UE: Union Européenne

VNTR : Variable Number Tandem Repeat (= répétition en tandem polymorphe)

# INTRODUCTION

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse contagieuse due à *Mycobacterium bovis* ou, plus rarement, à *Mycobacterium tuberculosis* (agent de la tuberculose humaine) ou *Mycobacterium caprae*. Sa contagiosité et son caractère zoonotique en font une maladie d'intérêt majeur de par son impact sanitaire et économique. C'est pourquoi sa déclaration à l'OIE est obligatoire et la France la considère réglementairement comme danger sanitaire de première catégorie.

La France a un long historique de lutte contre cette maladie. Dès 1955, des mesures collectives ont été mises en place à l'échelle nationale. Leur mise en œuvre et leur renforcement au cours du temps a permis de passer sous le seuil des 0,1% de prévalence annuelle. Ainsi, la France a pu être reconnue officiellement indemne de tuberculose bovine par l'Union Européenne en 2001. Pourtant, malgré ce statut réglementaire, la maladie est toujours présente et reste d'actualité.

Depuis 1955, la lutte et la prophylaxie ont évolués en fonction de la situation épidémiologique et des contraintes économiques et sociales.

Aujourd'hui, l'assainissement des élevages foyers de tuberculose bovine repose majoritairement sur un abattage total des animaux. Cette méthode d'assainissement, rendue obligatoire en 1999, a concouru à la forte diminution de la prévalence annuelle de la maladie. Mais le faible nombre d'animaux dont l'infection est finalement confirmée par isolement bactériologique *post-mortem*, s'ajoutant au caractère traumatisant et au poids économique de l'abattage total, rend attractive l'alternative de l'abattage partiel.

Celui-ci a donc été autorisé, tout d'abord à titre expérimental dans certains départements français particulièrement concernés par la tuberculose bovine. Puis, le 4 juillet 2014 (note de service DGAL/SDSPA/2014-541), après ajustement et standardisation du protocole, l'assainissement par abattage partiel a été rendu possible dans toute la France après une analyse du contexte par les autorités sanitaires.

Mais cette modalité d'assainissement, si elle présente l'avantage d'épargner des animaux, engendre des contraintes matérielles et économiques lourdes pour l'élevage et pose la question du risque de résurgence de la maladie. Ces contraintes conduisent un certain nombre d'éleveurs à interrompre les procédures d'abattage partiel pour basculer en abattage total. De plus, la méthode de dépistage des animaux infectés par l'utilisation en parallèle de l'intradermotuberculination (ID) et du test de dosage de l'interféron gamma, prévue dans le cadre d'un abattage partiel, a été modifiée et standardisée récemment. Depuis, aucune évaluation du dispositif n'a été réalisée.

Ce projet a donc pour objet d'analyser les données recueillies par les DDPP, concernant les élevages foyers de tuberculose bovine ayant utilisé l'abattage partiel, afin de bâtir une typologie des élevages concernés, d'étudier le profil des animaux épargnés, d'évaluer l'efficacité du dispositif utilisé depuis 2014 et d'initier une réflexion sur les freins sociaux et économiques à l'abattage partiel.

En première partie, une présentation de la tuberculose bovine, des outils de diagnostic et de dépistage de la maladie et de l'utilisation du test de dosage de l'interféron gamma associé en parallèle à une ID dans le cadre du protocole d'abattage sélectif en France sera exposée. Puis, une seconde partie présentera le contexte de l'analyse des données, le matériel et la méthode utilisés, suivis des résultats et de leur discussion.

# Première partie : synthèse bibliographique

# I. La tuberculose bovine : généralités

La tuberculose bovine est une maladie bactérienne infectieuse et contagieuse. Elle atteint préférentiellement les bovins mais peut toucher de nombreuses espèces animales (aussi bien domestiques que sauvages) ainsi que l'Homme : c'est une zoonose. C'est une maladie d'évolution chronique due à *Mycobacterium bovis* ou parfois à *Mycobacterium tuberculosis* ou à *Mycobacterium caprae*. Elle est habituellement caractérisée par la formation de nodules granulomateux appelés tubercules dont elle tire son nom (OIE, 2015).

#### 1. Importance de la tuberculose bovine en France

La tuberculose bovine est une maladie d'importance majeure pour l'élevage bovin.

Tout d'abord par son aspect zoonotique : en effet, avant l'introduction de la pasteurisation du lait et de la campagne de lutte collective contre la tuberculose bovine dans les élevages bovins, l'infection par *Mycobacterium bovis* était fréquente chez l'Homme en France et en Europe (Robert *et al.*, 1999).

Ensuite, par son impact économique important : la tuberculose bovine entraîne en effet une diminution de la production laitière, des pertes en viande (par les saisies en abattoir) mais surtout le statut officiellement indemne de tuberculose bovine permet des échanges commerciaux d'importance, paralysés en cas de perte de qualification.

En France, avant le début de la mise en place d'une campagne de lutte collective en 1955, plus de 10 % des bovins étaient atteints dans 25 à 30 % des élevages bovins (Benet *et al.*, 2016). Selon les départements, 25 à 50 % des cheptels étaient alors tuberculeux. La mise en place d'une réelle campagne de contrôle de la tuberculose bovine en 1955, pour remplacer le système de prophylaxie volontaire qui existait auparavant, a permis une diminution importante de la prévalence de la tuberculose en France. Ainsi, en 2001, elle a été reconnue par l'Union Européenne (UE) comme pays officiellement indemne de tuberculose bovine (décision 2001/26/CE du 27 Décembre 2000).

Bien que la France soit actuellement considérée comme officiellement indemne de tuberculose bovine, cette maladie reste une préoccupation pour les autorités sanitaires françaises. En effet, depuis 2005, une augmentation du nombre d'élevages atteints a été constatée dans les départements tels que la Côte d'Or, la Dordogne et les Pyrénées Atlantiques. Les mesures mises en œuvre ne parviennent pas à stopper définitivement la propagation de la tuberculose bovine. De plus, la découverte de cas de tuberculose bovine chez des animaux sauvages comme le blaireau, le sanglier et le cerf (Duvauchelle, 2007) inquiète étant donné le rôle que joue le blaireau dans l'entretien de la tuberculose bovine au Royaume-Uni (Griffin *et al.*, 2005).

# 2. Pathogénie

#### a. Mycobacterium bovis

Mycobacterium bovis est un bacille acido-alcoolo-résistant micro-aérophile appartenant au complexe tuberculosis des bacilles tuberculeux. Les bacilles tuberculeux appartiennent à l'ordre des Actinomycetales, famille des Mycobacteriaceae, genre Mycobacterium.

Les mycobactéries tuberculeuses ont une croissance lente. Incapables de croître dans les milieux usuels, leur culture nécessite l'emploi de milieux spéciaux (comme par exemple le milieu de Löewenstein-Jensen). Même sur ces milieux, leur isolement en culture peut nécessiter plusieurs mois (de un à deux mois pour *Mycobacterium bovis*) (Boulouis HJ, 2013).

Elles sont sensibles à la chaleur (20 secondes à 75 °C, d'où l'efficacité de la pasteurisation du lait dans la lutte contre la maladie), à la lumière, aux rayons X et UV. Elles résistent au froid et à la dessiccation et peuvent rester vivantes plusieurs jours dans les produits contaminés.

Les mycobactéries tuberculeuses résistent aux acides et aux bases diluées mais sont sensibles à l'iode et à l'alcool (à 70 ou 90°).

Mycobacterium bovis est le principal agent responsable de la tuberculose bovine mais cette maladie peut également être causée par Mycobacterium tuberculosis. De plus, il faut prendre en compte que certaines bactéries du complexe tuberculosis, considérées auparavant comme des Mycobacterium bovis, ont été reconnues comme appartenant à une nouvelle espèce. C'est le cas de Mycobacterium caprae qui a été identifié comme une cause fréquente de tuberculose bovine en Europe Centrale (Aranaz, 2003; Prodinger et al., 2005; OIE, 2015).

Il existe des mycobactéries dites atypiques qui ne provoquent pas la maladie mais peuvent interférer avec les tests de dépistages (Vordermeier *et al.*, 2007). Cette nomination regroupe des mycobactéries opportunistes (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*) responsables d'infections non contagieuses ainsi que des mycobactéries saprophytes très nombreuses dans l'environnement.

Les mycobactéries pathogènes du complexe *M. avium intracellulare* telles que *M. avium paratuberculosis* peuvent également interférer avec les tests de dépistage de la tuberculose bovine. Elles sont responsables de maladies non réglementées différentes de la tuberculose.

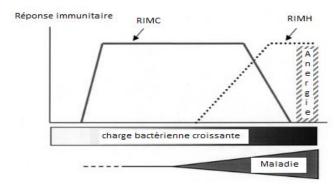
#### b. Les étapes de l'infection

On distingue schématiquement deux étapes dans le déroulement de la maladie : la primo-infection ou étape primaire et l'étape secondaire.

#### i. La primo-infection

Après pénétration dans l'organisme, le plus souvent par voie respiratoire, une réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) se met en place (figure 1).

Figure 1 : Représentation schématique de la réponse immunitaire chez un bovin infecté par Mycobacterium bovis d'après Waters et al., 2010



Les bacilles tuberculeux sont rapidement phagocytés par les macrophages (Pollock et al., 2006).

Les macrophages ne sont pas les seuls à intervenir dans cette RIMC : **les lymphocytes T** y tiennent un rôle d'importance (Pollock *et al.*, 2001; de la Rua-Domenech *et al.*, 2006; McGill *et al.*, 2014). Dans les premiers jours suivant l'infection, les lymphocytes γδ T migrent vers le site de l'infection (McGill *et al.*, 2014). Par une réponse spécifique à la présence de mycobactéries, ils s'y multiplient et produisent de l'interféron gamma. L'interféron gamma a pour principale fonction d'activer les macrophages dans les réponses immunitaires innées et dans les réponses immunitaires adaptatives secondaires (Abbas et Lichtman, 2009).

Mais si la dose de bactérie est trop importante ou si une baisse d'immunité diminue l'efficacité des macrophages (par exemple lors de la période autour du part ou suite à un mauvais état général de l'animal), une partie des bacilles va pouvoir survivre et se multiplier dans les macrophages.

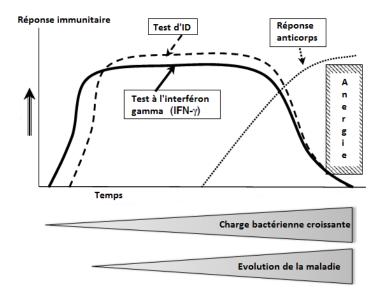
Cette multiplication des bacilles tuberculeux a deux conséquences :

- En huit à 15 jours, elle conduit à la formation d'une lésion initiale qui peut être inférieure à un millimètre de diamètre : le **chancre d'inoculation**. Le drainage, par le nœud lymphatique locorégional, des bacilles présents dans cette lésion initiale provoque l'apparition d'une seconde lésion tuberculeuse dans ce nœud lymphatique. Ce phénomène est connu sous le nom de « loi de l'adénopathie satellite de Parrot ». Cette association entre le chancre d'inoculation et l'adénopathie satellite constitue le **complexe primaire**. Sa localisation indique le site d'entrée de l'agent pathogène : pulmonaire à 95 % chez les bovins (Benet *et al.*, 2016).
- Une libération locale d'antigènes bacillaires au niveau de la zone de multiplication permet la phase d'induction ou de sensibilisation de l'animal. L'hypersensibilité spécifique des protéines bacillaires (hypersensibilité retardée (HSR)) est une conséquence de cette phase d'induction. C'est le premier signe diagnostique de l'infection tuberculeuse; il peut être mis en évidence par intradermotuberculination (Liebana *et al.*, 2008).

La réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH) ne se met en place que dans un second temps (Figure 1), après quelques semaines ou quelques mois (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006; Waters *et al.*, 2010; Benet *et al.*, 2016). La concentration sérique en anticorps antituberculeux est fluctuante et serait surtout le témoin d'une tuberculose active (Benet *et al.*, 2016).

La compréhension de la chronologie de la mise en place de la réponse immunitaire permet de comprendre la variation de réponse des bovins aux différents tests diagnostiques (développés dans le paragraphe II) en fonction du stade d'évolution de la maladie (figure 2).

Figure 2 : Représentation schématique des réponses du système immunitaire bovin aux différents tests de dépistage en fonction du temps, d'après de la Rua-Domenech et al., 2006



## ii. L'étape secondaire : la période de surinfection

Suite à la primo-infection, différentes évolutions sont possibles.

Si la réponse immunitaire mise en place par l'hôte est très efficace, l'infection peut guérir ou se stabiliser et la lésion parenchymateuse initiale peut alors éventuellement disparaître.

Sinon, l'infection peut évoluer en tuberculose dite de surinfection, soit sous la forme d'une généralisation progressive (évolution lente avec extension de proche en proche) soit sous la forme précoce aiguë (tuberculose miliaire aiguë).

L'évolution sous la forme aiguë ne se stabilise qu'exceptionnellement et peut s'accompagner de signes cliniques chez l'animal atteint. Au contraire, la tuberculose à généralisation progressive, qui se situe entre les deux extrêmes, peut entraîner des lésions à différents stades et peut se stabiliser lors d'une augmentation secondaire des défenses immunitaires de l'hôte.

#### 3. Signes cliniques et lésions

## a. Signes cliniques

La tuberculose est une maladie chronique. Son évolution est lente, progressive et s'étend sur des mois (porc, cheval, carnivores, oiseaux) voire des années (en particulier chez l'Homme et chez les bovins). Il peut cependant survenir des poussées aiguës qui accélèrent et aggravent l'évolution de la maladie. Les formes asymptomatiques sont fréquentes, il y a donc plus d'animaux infectés que de malades (Benet *et al.*, 2016).

Lorsqu'elle n'est pas asymptomatique, la tuberculose engendre des signes cliniques très variés. Tous les tissus peuvent être touchés par le processus, en fonction de l'espèce touchée et de la voie de contamination. Les signes cliniques sont peu spécifiques, à l'exception de quelques localisations particulières. Souvent, l'hypertrophie des nœuds lymphatiques est le seul signe clinique visible de la maladie.

Dans les stades les plus avancés, l'atteinte, quand elle se manifeste, est majoritairement respiratoire (Pollock et Neill, 2002). En fin d'évolution, on observe une importante atteinte de l'état général qui se traduit notamment par l'amaigrissement des animaux.

Le diagnostic clinique de la tuberculose bovine est donc très difficile, ce qui justifie la nécessité de l'utilisation de tests diagnostiques et de dépistage.

#### b. Lésions

## i. Lésions macroscopiques

Les lésions de tuberculose sont souvent discrètes. Chez les bovins, les lésions les plus fréquemment trouvées à l'inspection à l'abattoir sont celles des nœuds lymphatiques drainant le système respiratoire plutôt que celles localisées dans le parenchyme pulmonaire (Cassidy, 2006; Liebana *et al.*, 2008). Elles sont en majorité détectées au niveau des nœuds lymphatiques rétropharyngiens, médiastinaux et trachéobronchiques (85 % à 90 % des cas recensés en Côte-d'Or et en Dordogne en 2010) (Note de service DGAL/SDSPA/2013-8123). Lorsqu'elles sont identifiées dans le parenchyme pulmonaire, elles se situent préférentiellement dans les régions apexiennes dorso-caudales des poumons, fréquemment à proximité de l'interface pleurale.

La lésion typique de la tuberculose bovine (mais non pathognomonique) est appelée **tubercule**. Il s'agit d'un nodule inflammatoire circonscrit **granulomateux** jaunâtre de deux à vingt millimètres de diamètre (figure 3), plus ou moins encapsulé et présentant souvent en son centre une nécrose caséeuse et des minéralisations (Domingo *et al.*, 2014).

Après la formation du complexe primaire suite au premier contact avec l'agent tuberculeux, deux évolutions de la lésion sont possibles :

- Si les défenses de l'hôte sont efficaces, la lésion sur l'organe porte d'entrée va cicatriser et disparaitre macroscopiquement. Cependant celle au niveau du nœud lymphatique va persister. On parle alors de **complexe primaire dissocié**. La persistance de cette lésion du nœud lymphatique est la base de la détection de la tuberculose bovine à l'examen *post-mortem*.

Figure 3: Photographie d'un granulome tuberculeux sur le poumon d'une chèvre d'après Domingo et al., 2014.



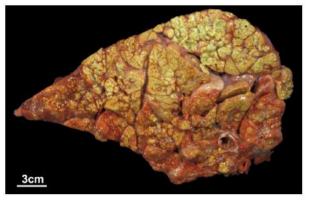
- Si les défenses de l'hôte sont insuffisantes, la tuberculose évolue alors sous forme aiguë. La séreuse est alors congestionnée et présente des tubercules gris et miliaires (Note de service DGAL/SDSPA/2013-8123).

Si les défenses immunitaires de l'hôte diminuent, les lésions stabilisées vont évoluer vers un ramollissement. On parle alors de tuberculose caséeuse de surinfection (figure 4, photo de droite). Cela peut évoluer soit en tuberculose chronique d'organe (les lésions anciennement stabilisées s'étendent de proche en proche dans l'organe jusqu'à en affecter sa totalité), soit en tuberculose miliaire aiguë de surinfection, semblable à la tuberculose miliaire aiguë mais avec un foyer initial plus ancien.

Une stabilisation peut à nouveau avoir lieu avec déshydratation et calcification du caséum et fibrose périphérique.

Figure 4 : Photographies de lésions de tuberculose chronique sur des poumons de bovin d'après (Domingo et al., 2014). À gauche : les lésions du lobe diaphragmatique du poumon sont clairement délimitées de la partie saine du poumon. À droite : lésion de tuberculeuse caséeuse de surinfection.

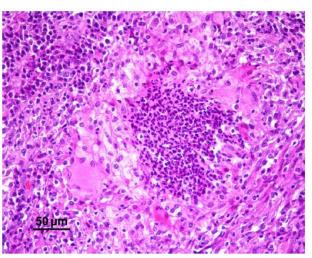




### ii. À l'histologie

La lésion microscopique considérée comme spécifique de la tuberculose bovine, bien qu'elle ne soit pas pathognomonique, est le **follicule tuberculeux**. Il est composé d'un centre nécrotique homogène (ou *caseum*) où les neutrophiles sont abondants, d'une première couronne de cellules (histiocytes et macrophages épithélioïdes) et d'une seconde couronne entièrement lymphocytaire (figure 5) (Domingo *et al.*, 2014; Benet *et al.*, 2016).

Figure 5 : Section histologique du nœud lymphatique médiastinal d'une vache présentant un granulome tuberculeux à son stade initial, coloration hématoxyline éosine (HE), d'aprèsDomingo et al., 2014



# 4. Épidémiologie

### a. Épidémiologie descriptive

### i. Fréquence, évolution et répartition géographique

La tuberculose bovine est présente dans le monde entier mais sa fréquence varie selon les pays. Actuellement rare dans les pays d'Europe Occidentale et en Amérique du Nord, elle est fréquente dans certains pays d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Asie.

#### • Situation des pays Européens

Actuellement (DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2016/448 DE LA COMMISSION du 23 mars 2016), 18 pays de l'UE sont officiellement indemnes de tuberculose bovine (Belgique, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, France, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Slovénie, Slovaquie, Finlande et Suède). Douze régions d'Italie et la région de l'Algarve au Portugal ont également le statut indemne.

#### • Situation de la France

#### 1. Situation au début de la lutte

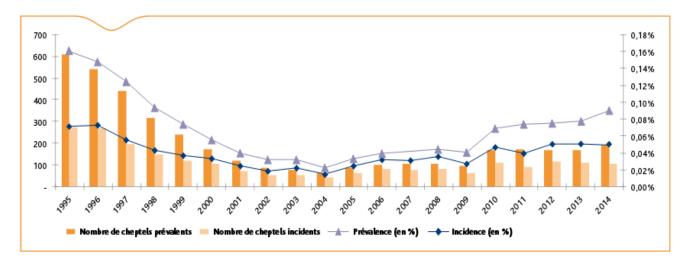
On estime que vers 1955, environ 25 % des quelques 1,7 millions d'élevages français étaient infectés de tuberculose bovine avec environ 10 % des animaux infectés (Dufour et Bénet, 2015).

#### 2. Évolution de la prévalence et de l'incidence

Les premières mesures de lutte mises en place à partir de 1933 et basées sur une prophylaxie volontaire et individuelle n'avaient pas permis de réduire le taux de prévalence de la maladie (Bénet *et al.*, 2006). Du début de la lutte obligatoire et collective, en 1965, à 2005, le pourcentage d'élevages infectés de

tuberculose bovine n'a cessé de diminuer (figure 6). Le nombre annuel de foyers incidents est ensuite remonté pour se stabiliser à une centaine de foyers par an. Cette remontée du nombre de foyers de tuberculose bovine inquiète car elle rapproche la France du seuil qui lui ferait perdre son statut officiellement indemne acquis en 2001 (le seuil correspond à un taux de prévalence troupeau annuel de 0,1 % durant six années consécutives).

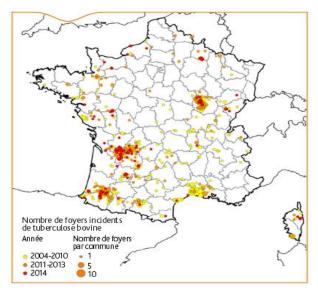
Figure 6 : Évolution du taux de prévalence et d'incidence annuelle de la tuberculose bovine de 1995 à 2014 (Cavalerie et al., 2015).



#### 3. Répartition actuelle

Bien que la France soit actuellement officiellement indemne, une centaine de foyers sont découverts chaque année. Certains départements sont particulièrement concernés par les procédures de prophylaxie et les mesures de police sanitaire car ils regroupent la majorité des foyers déclarés de tuberculose bovine. C'est le cas de la Côte-d'Or (bien que la situation s'y soit nettement améliorée ces dernières années), de la Dordogne et, dans une moindre mesure, des Landes, des Pyrénées Atlantiques et de la Camargue dans les bouches du Rhône (figure 7). Quelques foyers ont été détectés en 2014 dans les Ardennes et les régions Bretagne, Basse-Normandie et Pays de la Loire.

Figure 7 : Distribution par commune des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2000 à 2014 (Cavalerie et al., 2015).



#### Cas de la faune sauvage :

En 2001, dans la forêt de Brotonne en Seine Maritime, on découvre la tuberculose chez les cervidés et les sangliers. Depuis, d'autre cas de tuberculose d'origine bovine au sein de la faune sauvage ont été recensés par le réseau Sylvatub, réseau de surveillance de la tuberculose dédié à la faune sauvage. Jusqu'à présent, ce sont des bovins infectés qui étaient à l'origine de ces contaminations (Dufour et Bénet, 2015). Des blaireaux infectés ont également été découverts plus récemment. L'inquiétude des autorités sanitaires vis-à-vis de la faune sauvage tient à la crainte que celle-ci devienne un réservoir de l'infection comme cela s'est produit dans certaines régions de Grande-Bretagne et d'Irlande dans lesquelles les blaireaux sont réservoir de *Mycobacterium bovis* (Griffin *et al.*, 2005).

### ii. La tuberculose bovine dans un élevage foyer

Le plus souvent, le nombre d'animaux infectés dans les foyers est compris entre un et trois animaux par troupeau (Benet *et al.*, 2016). Ce faible nombre d'animaux confirmés comme infectés par les analyses sur les prélèvements réalisés à l'abattage explique l'envie de remplacer l'abattage total par un abattage partiel.

# b. Épidémiologie analytique

#### i. Sources de contagion

Les **animaux infectés** sont la principale source de contagion. Leur rôle est d'autant plus important que l'excrétion des bacilles tuberculeux par les animaux infectés est pré-symptomatique, importante (surtout dans les formes ouvertes de tuberculose) et longue (s'étend sur toute la période de l'infection). Matières virulentes :

- Tous les tissus d'un animal tuberculeux peuvent potentiellement être virulents. Les organes et **nœuds lymphatiques** où siège l'infection le sont tout particulièrement.

Rarement, lors d'épisodes aigus et pendant la phase terminale de la maladie, une bacillémie transitoire est observée pendant laquelle le sang est une matière virulente.

Les muscles et la viande ne sont virulents qu'en cas de proximité avec le foyer tuberculeux ou lors de bactériémie (risque élevé lors de tuberculose évolutive).

- Les excrétions : leur virulence est variable selon la localisation des lésions de tuberculose :

Le **jetage**, la salive et les expectorations ont un rôle primordial chez les bovins, en lien avec leur atteinte principalement pulmonaire (Neill *et al.*, 2001; Pollock et Neill, 2002).

Selon la localisation de l'infection et selon l'espèce, les excrétions suivantes peuvent également être virulentes : le lait lors d'une infection mammaire, les excréments (atteinte digestive, particulièrement chez le blaireau et les oiseaux), l'urine (atteinte rénale ou tuberculose généralisée, fréquent chez le blaireau), le sperme (en cas de lésion testiculaire ou épididymaire), les sécrétions utérines (métrite tuberculeuse chez le bovin) et les lésions cutanées.

#### Résistance:

Les bacilles tuberculeux sont très résistants dans l'environnement (Morris *et al.*, 1994), d'où l'importance de la désinfection des élevages après leur assainissement, et dans les produits d'origine animale (du lait contaminé réfrigéré reste virulent pendant plusieurs semaines).

#### ii. Modalités de contagion

#### • Modes de transmission

#### Transmission verticale:

Il n'existe pas de transmission *in utero* mais la transmission par la buvée colostrale est possible si le veau n'est pas séparé de sa mère infectée dès la naissance.

#### Transmission horizontale:

La transmission est **directe par contact** d'un individu sain avec un individu infecté (cohabitation, contact mufle à mufle au pâturage, buvée colostrale...).

La transmission indirecte *via* les locaux, les pâtures, la nourriture (pierre à lécher...), le matériel, les produit animaux virulents, est rendue possible par la grande résistance des bacilles tuberculeux dans l'environnement.

#### • Voies de pénétration

- La **voie respiratoire** par inhalation d'aérosols contenant des bacilles tuberculeux est la voie la plus fréquente et la plus efficace chez les bovins (Morris *et al.*, 1994; Pollock et Neill, 2002; Benet *et al.*, 2016).
- La **voie digestive** par l'absorption de produits animaux virulents (lait, viande, abats) existe. Chez les bovins elle entraîne une infection des veaux de mères tuberculeuses.
- La voie vénérienne est importante en monte publique et en insémination artificielle.
- La **voie cutanée** par piqûre ou souillure d'une plaie est rencontrée chez l'Homme. Cette voie permet une transmission de l'animal à l'Homme notamment lors de contact avec des carcasses tuberculeuses.

#### • Facteurs de réceptivité

Certains facteurs de stress comme la lactation, peuvent favoriser l'expression clinique de l'infection.

La gestation ne semble pas influer sur la sensibilité à l'infection par *M.bovis* (Buddle *et al.*, 1994). L'existence de maladies intercurrentes pourrait, par un effet immunosuppresseur, favoriser la réceptivité des animaux à *Mycobacterium bovis* mais cela n'a pas été démontré (Pollock et Neill, 2002).

L'influence d'un déficit nutritionnel est envisageable puisqu'il a été montré que la réponse immunitaire à médiation cellulaire était conditionnée par le niveau de nutrition des animaux (Pollock et Neill, 2002). Pourtant, en 1998, (Costello *et al.*, 1998) n'avaient pas réussi à mettre en évidence d'influence de ce facteur sur la transmission de la tuberculose bovine. Mais, certains facteurs nutritionnels particuliers ont démontré leur rôle dans la résistance à la tuberculose chez des cochons d'Inde (Pollock et Neill, 2002).

# c. Épidémiologie synthétique

#### i. À l'échelle de l'élevage

Il existe trois modalités d'infection dans un élevage (Bénet *et al.*, 2006) : l'**introduction** d'un animal tuberculeux, le **voisinage** avec un élevage foyer (par prêt de matériel par exemple ou par contact direct des animaux par-dessus les clôtures des pâtures) ou avec la faune sauvage contaminée et la **résurgence**. Le phénomène de résurgence se caractérise par la réapparition de la maladie après un précédent épisode et est dû à la persistance de l'infection à bas bruit dans l'élevage. Après une phase d'infection latente, l'excrétion et la propagation de la maladie reprend dans l'élevage (Munroe *et al.*, 1999).

L'évolution de la maladie dans un élevage est en général enzootique. Cette modalité d'évolution s'explique par l'important délai d'incubation, la difficulté à détecter cliniquement les animaux excréteurs et l'efficacité de la transmission aérienne et digestive associée à des contaminations répétées (Benet *et al.*, 2016).

#### ii. À l'échelle nationale

À l'échelle nationale, les mesures de maîtrise des facteurs de risque ont évolué au cours du temps (Bénet *et al.*, 2006). À titre d'exemple, les contrôles à l'introduction, sont devenus obligatoires en 1990 et, en 1999, l'abattage total systématique des foyers confirmés de tuberculose bovine a été mis en place pour lutter contre les phénomènes de résurgence.

L'enquête nationale de 2005-2007 avait mis en évidence qu'en moyenne les élevages allaitants étaient 4,2 fois plus fréquemment infectés que les élevages laitiers dans les régions fortement infectées et 1,4 fois plus dans les régions faiblement infectées (régions avec moins de trois foyers). À l'inverse, la proportion d'animaux porteurs de lésions tuberculeuses était plus importante dans les élevages laitiers que dans les allaitants (Benet *et al.*, 2016).

### 5. Aspects réglementaires

### a. Définitions sanitaires

La tuberculose bovine est une maladie à déclaration obligatoire à l'OIE. En France, c'est un danger sanitaire de première catégorie chez toutes les espèces de mammifères (AM du 29 juillet 2013).

Pour être reconnu officiellement indemne de tuberculose bovine par l'Union Européenne, un pays doit remplir trois critères : (directive 64/432 du conseil du 26 juin 1964)

- la prévalence annuelle des troupeaux infectés doit être inférieure à 0,1 % pendant six ans,
- le taux de troupeaux officiellement indemnes doit être supérieur à 99,9 % pendant six ans au 31 décembre de chaque année,
- la réglementation européenne relative à la tuberculose (Directive 64/432) doit être respectée.

Réglementairement, d'après la **directive européenne** 64/432 du conseil du 26 juin 1964 et selon l'arrêté du 19 Août 2009 :

- 1. Est considéré comme indemne de tuberculose, un bovin ne présentant ni manifestations cliniques de tuberculose, ni réaction à l'intradermotuberculination pratiquée 30 jours au plus avant l'embarquement, ni réaction aspécifique et appartenant à un cheptel bovin officiellement indemne de tuberculose.
- 2. Est considéré comme officiellement indemne de tuberculose, un cheptel bovin dans lequel :
  - a) Tous les bovins sont exempts de manifestations cliniques de tuberculose ;
  - b) Tous les bovins de plus de 6 semaines ont réagi négativement à au moins deux intradermotuberculinations officielles, dont la première se situe 6 mois après la fin des opérations d'assainissement du cheptel, la deuxième 6 mois après la première et les suivantes à intervalle soit d'un an, soit de deux ans, pour les États membres dont la totalité du cheptel bovin est sous contrôle vétérinaire officiel et ne présente pas un taux d'infection tuberculeuse supérieur à 1 %;
  - c) Aucun bovin n'a été introduit sans qu'une attestation d'un vétérinaire officiel certifie que cet animal a donné à l'intradermotuberculination une réaction négative appréciée selon les critères définis à l'annexe B de la directive, et qu'il provient d'un cheptel bovin officiellement indemne de tuberculose.

En France, d'après l'arrêté ministériel du 15 Septembre 2013, article 12 :

Un animal indemne de tuberculose bovine est un animal appartenant à un élevage officiellement indemne de tuberculose bovine.

Un bovin est suspect de tuberculose bovine :

- Après constatation de lésions évocatrices de tuberculose à l'abattoir ou lors d'une autopsie ;

- Après constatation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose par un laboratoire agréé ;
- Après constatation d'un résultat positif à une analyse par la méthode PCR réalisée par un laboratoire agréé sur un animal issu d'un troupeau officiellement indemne ;
- Après constatation de réactions non négatives à l'intradermotuberculination ou au test de dosage de l'interféron gamma ou à la sérologie ou à tout autre méthode reconnue par le ministère en charge de l'agriculture, réalisées par un laboratoire agréé ou par le laboratoire national de référence, lors d'une opération de prophylaxie ou lors d'un autre contrôle quelle que soit la circonstance qui l'ait motivé.

#### Un bovin est considéré comme infecté de tuberculose :

- Après constatation de signes cliniques de tuberculose associés à une réaction positive par intradermotuberculination ;
- Après isolement et identification de *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae* ou *Mycobacterium tuberculosis*;
- Après observation, sur le même animal, d'une réaction d'intradermotuberculination comparative positive associée à l'observation dans un laboratoire agréé de lésions histologiques évocatrices de tuberculose ;
- Après obtention, sur le même animal, d'une analyse PCR positive associée à l'observation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose ;
- Après obtention d'une analyse PCR positive confirmée par la mise en évidence spécifique de l'ADN bactérien de *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae* ou *Mycobacterium tuberculosis*;
- Après obtention d'une analyse PCR positive sur un animal provenant d'un troupeau suspect ou susceptible d'être infecté.

Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement bactériologique de *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae* ou *Mycobacterium tuberculosis*.

Un bovin est considéré contaminé de tuberculose lorsque, appartenant à un troupeau déclaré infecté de tuberculose, il ne répond pas aux critères permettant de le considérer comme infecté de tuberculose bovine.

À l'échelle du troupeau, en France, d'après l'arrêté ministériel du 15 septembre 2013, article 13 :

Le **troupeau bovin** d'une exploitation obtient la qualification **''officiellement indemne de tuberculose''** lorsque, à la fois :

- Tous les bovins sont exempts de manifestations cliniques de tuberculose ;
- Tous les bovins âgés de plus de six semaines présents dans le troupeau ont été soumis avec résultats négatifs à deux intradermotuberculinations simples utilisant de la tuberculine bovine normale ou à deux intradermotuberculinations comparatives pratiquées de six mois à un an d'intervalle.

Toutefois, lors d'une création de troupeau ou lors d'un renouvellement de troupeau après un abattage total par introduction d'animaux originaires de troupeaux officiellement indemnes, la qualification " officiellement indemne " est acquise après réalisation du contrôle prévu avant introduction d'animaux présenté ci-dessous et d'une intradermotuberculination simple ou comparative de tous les bovinés âgés de plus de six semaines, pratiquée dans un délai de deux à quatre mois après le repeuplement.

- Depuis le premier examen mentionné ci-dessus, tout bovin introduit dans le troupeau :
  - provient d'un troupeau officiellement indemne de tuberculose ;
  - est isolé avant son introduction dans le troupeau, notamment si le résultat de l'un des tests de dépistage évoqués à l'alinéa suivant est attendu ;
  - est soumis, s'il est âgé de plus de six semaines, dans les trente jours précédant son départ de l'exploitation d'origine ou suivant sa livraison, avec résultat négatif, à un test de dépistage par intradermotuberculination simple ou comparative.

Toutefois lorsqu'un dépistage, avec résultat négatif, par intradermotuberculination simple ou comparative, a été réalisé dans les six semaines précédant le départ de l'animal, il n'est pas nécessaire de réaliser un nouveau test de dépistage ;

• Les animaux des autres espèces sensibles infectés de tuberculose ou de statut sanitaire inconnu sont détenus de façon distincte du troupeau de bovinés.

Un troupeau de bovin officiellement indemne de tuberculose continue à bénéficier de cette qualification lorsque :

- Tous les bovins sont exempts de manifestations cliniques de tuberculose ;
- Les bovins de plus de six semaines sont contrôlés à intervalle d'un an maximum, avec résultats négatifs, par intradermotuberculination simple avec injection de tuberculine bovine normale ou par intradermotuberculination comparative;
- Les bovins introduits dans ces troupeaux répondent aux conditions définies ci-dessus ;
- Les animaux des autres espèces sensibles infectés de tuberculose ou de statut sanitaire inconnu sont détenus de façon distincte du troupeau de bovinés.

Les intradermotuberculinations mentionnées ci-dessus peuvent être complétées ou remplacées par le test de dosage de l'interféron gamma sur décision du directeur départemental en charge de la protection des populations dans les conditions prévues dans l'arrêté.

Un troupeau est dit susceptible d'être infecté de tuberculose bovine lorsqu'un lien épidémiologique à risque a été établi avec un animal infecté de tuberculose bovine.

#### b. Dispositions en cas de suspicion ou de confirmation de l'infection dans un élevage

Les **troupeaux suspects** sont placés sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (**APMS**). Les modalités de gestion d'un élevage suspect sont précisées dans la note de service DGAL/SDSAP/2014-223. Le troupeau recouvre sa qualification si les résultats des contrôles par intradermotuberculination, les investigations épidémiologiques et les analyses de laboratoires prévues sont considérés comme favorables. Si les résultats sont défavorables, le troupeau est déclaré infecté.

Les **troupeaux susceptibles** d'être infectés sont placés sous **APMS** et les mesures prescrites par cet arrêté sont mises en œuvre.

Lorsque l'élevage est **confirmé infecté**, l'APMS est remplacé par un arrêté préfectoral portant déclaration d'infection (**APDI**) qui prescrit l'application des mesures d'assainissement.

# II. Outils de diagnostic et de dépistage de la tuberculose bovine

En France, le laboratoire national de référence (LNR) pour la tuberculose est le laboratoire de santé animale (LSA) de l'Anses Maisons-Alfort.

#### 1. Diagnostic

#### a. Diagnostic clinique et nécropsique

#### i. Diagnostic clinique

En raison de la fréquence des infections inapparentes, le diagnostic clinique ne permet pas de lutter contre la tuberculose bovine (Benet *et al.*, 2016).

#### ii. Diagnostic nécropsique

En France, le dépistage nécropsique de la tuberculose bovine est réalisé de manière systématique à l'abattoir mais il permet de détecter uniquement les lésions macroscopiques (Benet *et al.*, 2016). Or tous les animaux infectés ne présentent pas de lésions détectables à l'examen nécropsique (Corner, 1994; Liebana *et al.*, 2008).

Lorsque des lésions sont observées sur les carcasses, les organes atteints et les nœuds lymphatiques qui leur sont associés sont prélevés afin de réaliser des examens complémentaires (PCR, analyse histologique, mise en culture) (Annexe II de la note de service DGAL/SDSPA/2016-1001).

#### b. Diagnostic expérimental

Suite à un abattage dit « zootechnique », c'est-à-dire demandé par l'éleveur (réforme de l'animal par exemple), les prélèvements pour un diagnostic expérimental ne sont effectués que si des lésions évocatrices de tuberculose ont été constatées sur la carcasse.

En cas d'abattage sanitaire (pour l'assainissement d'un foyer par abattage sélectif) ou d'abattage diagnostique, une PCR et une culture bactérienne sont systématiquement réalisées même en l'absence de lésions macroscopiquement visibles sur la carcasse (Annexe VIII note de service DGAL/SDSPA/2016-1001).

## i. Bactériologie

L'isolement de *Mycobacterium bovis, tuberculosis* ou *caprae* suffit à établir le diagnostic de tuberculose bovine (Corner, 1994). Malheureusement, les mycobactéries étant des bactéries à croissance lente, le résultat est long à obtenir (en moyenne quatre à six semaines pour un résultat positif et trois mois pour un résultat négatif).

De plus, un résultat négatif n'est pas considéré comme suffisant pour lever la suspicion.

Les examens bactériologiques directs (avec coloration de Ziehl) fournissent un résultat rapide (en trois à 24 heures) mais sont peu sensibles (Varello *et al.*, 2008). C'est pourquoi ils ne peuvent, en pratique, pas être utilisés seuls dans le diagnostic de la tuberculose bovine.

#### ii. La méthode d'amplification génétique PCR

Cette méthode est à présent couramment utilisée dans le diagnostic de la tuberculose bovine. Elle est réalisée soit sur des tubes après deux semaines de culture pour détecter *M. bovis* (en général, en l'absence de colonies visibles), soit directement sur des broyats de prélèvement.

Si la PCR sur broyat de prélèvement est positive, la bactériologie est tout de même réalisée afin

d'identifier, par des méthodes de biologie moléculaire (spoligotypage et recherche des répétitions en tandem polymorphe (VNTR)), les souches concernées.

La sensibilité de la PCR est équivalente à celle de la mise en culture (Benet *et al.*, 2016). Sa sensibilité et sa spécificité ont été estimées à respectivement 87.7 % (IC<sub>95</sub> = [82,5 % – 92,3 %]) et 97,0 % (IC<sub>95</sub> = [94,3 % – 99,0 %]) (Courcoul *et al.*, 2014).

Les résultats de la PCR sont obtenus dans un délai de sept jours pour les PCR sur broyat et de 14 jours pour la méthode sur culture. Cette technique permet donc de gagner un à deux mois par rapport à la bactériologie classique. Mais l'intérêt de ce gain de temps est un peu limité par le fait que la PCR n'est utilisée qu'en complément de la culture car seule la bactériologie classique permet un typage moléculaire ultérieur des bactéries.

#### iii. Histopathologie en post-mortem

L'examen histologique n'est pas spécifique de *Mycobacterium bovis*. En effet, les autres bactéries de la famille des *Mycobacteriaceae* provoquent les mêmes lésions. Cependant, la sensibilité de l'examen histologique est considérée comme très satisfaisante (Varello *et al.*, 2008; Benet *et al.*, 2016). Les résultats de l'histopathologie sont obtenus en cinq à sept jours.

Finalement, seul l'isolement de *M. bovis*, *M. tuberculosis* ou *M. caprae* sur culture donne lieu à une certitude. Les résultats des autres tests doivent être associés. L'interprétation de ces tests de diagnostic expérimental nécessite de tenir compte du contexte épidémiologique du cheptel, des modalités de prélèvement et du pouvoir pathogène de la bactérie isolée. Leurs modalités d'interprétation sont prévues par la réglementation française.

# 2. Dépistage (NS DGAL/SDSPA/2015-803)

Les tests de dépistage sont utilisés soit dans le cadre de la prophylaxie, soit pour le dépistage des animaux infectés dans le cadre d'un assainissement par abattage partiel.

Il existe trois types de tests de dépistage : l'intradermotuberculination, le dosage de l'interféron gamma et les tests sérologiques.

#### a. Le dépistage allergique de la tuberculose bovine

Le dépistage allergique de la tuberculose bovine repose sur l'hypersensibilité retardée développée par les animaux infectés : une injection de tuberculine provoque une réaction locale d'apparition différée mais durable chez les animaux déjà sensibilisés (Pollock *et al.*, 2001).

En France, l'utilisation de ce test est réglementée : la tuberculination sous cutanée faisant l'objet de phénomènes d'accoutumance, seule l'intradermotuberculination (ID) est autorisée. Les deux seules méthodes officielles sont l'intradermotuberculination simple (IDS) et l'intradermotuberculination comparative (IDC) cervicales. Les injections sur l'épaule ou au niveau du pli sous caudal sont proscrites en France car la sensibilité du test est bien moindre en ces sites d'injection (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006).

En prophylaxie, la réglementation française prévoit une intradermotuberculination annuelle sur tous les animaux de plus de six semaines. Toutefois, la diminution de la prévalence de la tuberculose bovine et le manque de spécificité des tests entraîne une diminution de la valeur prédictive positive des résultats. Cela a poussé le gouvernement à alléger le rythme de dépistage dans certains départements en fonction du taux de prévalence de la maladie, afin de limiter l'impact économique causé par des résultats faussement positifs. Ainsi, le dépistage peut devenir biennal, triennal ou quadriennal voire être complètement interrompu dans certains départements français (cette interruption du dépistage concernait 52 départements en 2014).

### i. L'hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité retardée comprend trois phases :

- <u>La période ante-allergique</u>: elle correspond au délai entre la pénétration du bacille dans l'organisme et le moment où la réaction d'hypersensibilité par intradermotuberculination devient décelable. Elle dure de 15 jours à six mois (durée moyenne : trois à huit semaines) mais si l'infection est latente, elle peut alors durer des mois voire en années.

Un animal récemment infecté peut donc ne pas être détecté par cette méthode de dépistage d'où la nécessité de renouveler les tuberculinations.

- <u>La période allergique</u>: elle peut persister longtemps (plusieurs années) ou être raccourcie à quelques semaines selon les conditions de l'infection et de la réaction de l'hôte. C'est pendant cette période que les bovins infectés sont détectables par dépistage allergique.

L'intensité de la réaction allergique peut fluctuer en fonction de facteurs : (de la Rua-Domenech et al., 2006)

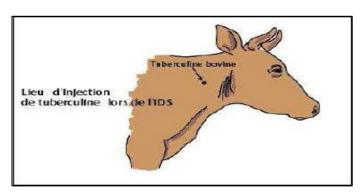
- Physiologiques: réaction moins importante des animaux jeunes ou âgés et des femelles proches du part (six semaines avant et après);
- Pathologiques : la présence de maladies intercurrentes peut diminuer la réactivité de l'organisme et donc l'intensité de sa réaction à la tuberculine ;
- Thérapeutiques: principes actifs immunosuppresseurs, vaccins, phénomène d'accoutumance à l'injection de tuberculine (Coad *et al.*, 2010) qui entraîne une anergie qui peut se prolonger jusqu'à six semaines (d'où l'importance de séparer deux ID d'au minimum six semaines).
- <u>La période d'anergie post-tuberculeuse</u>: Lorsque la maladie est à un état avancé, les capacités de réaction de l'organisme sont saturées. Aucune réaction allergique n'est alors décelable par intradermotuberculination.

#### ii. L'intradermotuberculination simple (IDS)

#### • Réalisation

Une dose de 0,1 à 0,2 mL de tuberculine bovine normale P.P.D. (Dérivé Protéique Purifié de *Mycobacterium bovis*) titrant 25 000 unités internationales/mL est injectée dans le derme de l'encolure, à la limite de son tiers postérieur et de son tiers moyen (figure 8). Avant l'injection, l'absence de lésion est vérifiée et le site d'injection est repéré par la tonte des poils. Une première mesure du pli de peau B0 à l'aide d'un cutimètre est effectuée avant l'injection (Note de service DGAL/SDSPA/2015-803).

Figure 8 : Localisation de l'injection intradermique de tuberculine bovine lors de l'IDS d'après GDS 18, 2017



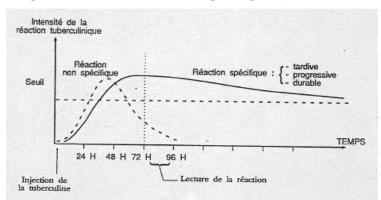


Figure 9 : Caractéristiques de la réaction tuberculinique d'après (Benet et al., 2016)

La lecture du résultat se fait 72 heures (+/- 4 heures) après l'injection. Ce délai permet de ne pas prendre en compte les réactions précoces non spécifiques qui pourraient se produire dans les 48 heures après l'injection et de détecter les réactions tardives (figure 9). Elle consiste en la mesure (B3) du pli de peau au lieu d'injection à l'aide d'un cutimètre.

#### • Interprétation

L'interprétation du résultat est basée sur des observations cliniques et sur l'augmentation de l'épaisseur du pli de peau au point d'injection (à 72 h +/- 4 h) obtenue par soustraction des deux mesures de plis de peau effectuées (DB=B3-B0). L'interprétation de ce test est la suivante et est synthétisée dans le tableau 1 :

#### - Réaction IDS positive

- présence de signes cliniques (œdème diffus ou étendu, exsudation, nécrose, douleur ou inflammation des canaux lymphatiques ou des nœuds lymphatiques de cette région) (mais ce type de réaction locale intense n'est plus observé sur le terrain en France),
- augmentation de l'épaisseur du pli de la peau DB supérieure à quatre millimètres.

#### - Réaction IDS négative

• aucune modification de la peau,

• gonflement limité, avec une augmentation de l'épaisseur du pli de la peau inférieure à deux millimètres, sans signe clinique.

#### - Réaction IDS douteuse

• augmentation de l'épaisseur du pli de peau strictement comprise entre deux et quatre millimètres et absence de signes cliniques si ce n'est un gonflement limité.

Tableau 1 : Interprétation de la lecture quantitative des résultats de l'IDS d'après la note de service DGAL/SDSPA/2015-803

Lecture qualitative	Lecture quantitative	Résultats
Réaction inflammatoire	DB <u>&gt;</u> 4 mm	POSITIF
Réaction faible ou nulle	DB <u>&lt;</u> 2 mm	NEGATIF
Autres cas	2 mm< DB <4 mm	DOUTEUX

#### iii. L'intradermotuberculination comparative (IDC)

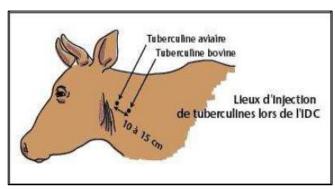
L'IDC repose sur le même principe que l'IDS mais elle permet de comparer la réaction due à l'injection de tuberculine bovine à celle engendrée par l'injection de tuberculine aviaire (Tuberculine aviaire P.P.D. -Dérivé Protéique Purifié de *Mycobacterium avium* - titrant à 25 000 unités internationales/mL). Les mycobactéries non tuberculeuses ayant une plus grande parenté avec *M. avium* qu'avec *M. bovis*, *M. tuberculosis* et *M. caprae*, les bovins sensibilisés par l'infection à ces bactéries présenteront *a priori* une réaction plus importante à l'épreuve à la tuberculine aviaire.

#### • Réalisation

Les deux injections se pratiquent sur la même face de l'encolure, espacées de 10 à 15 cm (figure 10). Le protocole d'injection est le même que pour l'IDS. On utilise deux seringues distinctes, une pour chaque type de tuberculine.

Les plis de peaux sont mesurés avant injection, aux points d'injection de la tuberculine aviaire (A0) et bovine (B0). La quantité de tuberculine à injecter est de 0,1 mL par injection.

Figure 10 : Localisation des injections de tuberculine aviaire et bovine lors d'une IDC d'après (GDS 18, 2017)



La lecture se fait 72h +/- 4h après les injections. De la même façon que pour l'IDS, elle consiste en la mesure des plis de peau B3 et A3 au niveau des sites d'injection à l'aide d'un cutimètre.

#### • *Interprétation des résultats de l'IDC* :

À partir des mesures réalisées, sont calculés :

DB = B3 - B0: l'épaississement, en millimètres, du pli cutané au lieu d'injection de la tuberculine bovine

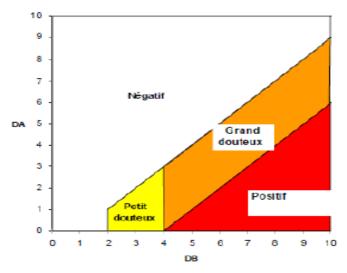
et DA = A3 - A0: l'épaississement, en millimètres, du pli cutané au lieu d'injection de la tuberculine aviaire.

L'interprétation du test en fonction des valeurs de DB et de la différence entre DB et DA est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2: Grille d'interprétation des résultats d'une IDC

Tuberculine bovine	Différence d'épaississements entre réactions aux tuberculines bovine et aviaire	
Si DB > 2 mm	DB – DA > 4 mm	positive
	DB – DA [1 – 4 mm]	douteuse
	DB – DA < 1 mm	négative
Si DB ≤ 2mm	Quel que soit le résultat de DB - DA	négative

Figure 11 : Représentation graphique des résultats de l'IDC (Note de service DGAL/SDSPA/2015-803)



Parmi les douteux, on distingue (figure 11) : les « petits douteux » qui présentent une réaction à la tuberculine bovine peu importante (DB < 4mm) et donc pour lesquels l'infection par la tuberculose bovine semble peu probable, des « grands douteux » pour lesquels la réaction à la tuberculine bovine est importante (DB  $\geq$  4mm) mais la différence faible entre la réaction à la tuberculine bovine et la tuberculine aviaire induit un doute sur la spécificité de cette réaction.

#### iv. Choix de la méthode

La méthode utilisée varie selon le contexte et est fonction des caractéristiques de ces deux tests détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des tests IDS et IDC

	IDS	IDC
Se	97,2 % [80,2 - 100]	80,0% [50,0 - 100]
(de la Rua-Domenech et al., 2006)		
Sp	86,3% [75,5 - 96,8]	99,5% [78,8 - 100]
(de la Rua-Domenech et al., 2006)		
Coût	Environ 2 €	Environ 8€
Temps de réalisation	IDS	S <idc< th=""></idc<>

L'IDC permet, au détriment de sa sensibilité, de gagner en spécificité par rapport à l'IDS, elle est donc utilisée dans les cheptels dans lesquels il y a un risque de réactions croisées non spécifiques ou pour les tests de contrôles dans un cheptel suspect pour lesquels on souhaite éviter les faux positifs. L'utilisation de l'IDS est préconisée dans les autres situations afin de favoriser une bonne sensibilité.

Mais la réalisation de ce test est très chronophage et nécessite une excellente contention des animaux (pas toujours disponible dans les élevages) ainsi que des manipulateurs expérimentés. De plus, une part de subjectivité dans la lecture des résultats persiste malgré tout. C'est pourquoi, on cherche à utiliser d'autres tests de dépistages plus faciles à mettre en œuvre.

#### b. Un dépistage allergique in vitro : le test de dosage de l'interféron gamma

Le test de dosage de l'interféron gamma a été développé en Australie dans les années 1980 et décrit pour la première fois par Wood *et al.* en 1990. Dès 1991, l'intérêt de ce test, utilisé seul (à la place de l'ID pour diagnostiquer la tuberculose bovine) ou en parallèle avec l'ID (pour augmenter la sensibilité de détection des bovins infectés et permettre un assainissement par abattage partiel des animaux), était souligné dans la littérature scientifique (Wood *et al.*, 1991).

#### i. Principe du test

Comme le dépistage allergique, le test de dosage de l'interféron gamma se base sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Il permet de révéler l'état d'allergie de l'hôte. En effet, si les animaux ont déjà été en contact avec l'un des antigènes utilisés dans le test *in vitro*, leurs lymphocytes T vont réagir à une stimulation par ces antigènes en produisant de l'interféron gamma.

L'interféron gamma (IFN $_{\gamma}$ ) est une cytokine produite par les lymphocytes T et les cellules NK (natural killer) après une stimulation antigénique et dont la principale fonction est d'activer les macrophages dans la réponse immunitaire innée et dans la réponse immunitaire adaptative secondaire (Abbas et Lichtman, 2009).

Après la stimulation des lymphocytes, la quantité d'IFNγ produite est estimée grâce à un test ELISA sandwich (Rothel *et al.*, 1990). Cette quantification se fait par la mesure de la densité optique (DO). Le caractère quantitatif de ce test a pour avantage de permettre une adaptation des seuils de positivité afin d'optimiser la sensibilité ou la spécificité du test selon l'usage auquel il est destiné (Faye *et al.*, 2011).

Ce test est en général utilisé sur des **animaux de plus de six mois** car il a été montré qu'il existait des réactions positives non spécifiques chez les animaux plus jeunes (Olsen *et al.*, 2005).

Le test de dosage de l'interféron gamma présente l'avantage d'être plus facilement réalisable sur le terrain que l'ID puisqu'une seule manipulation de l'animal suffit et qu'une contention moins importante est nécessaire car il suffit de réaliser une prise de sang à la queue de l'animal. Aucun intervalle minimal entre deux tests sur un même animal n'est nécessaire. En effet, le test de dosage de l'interféron gamma étant réalisé *in vitro*, il n'interfère pas avec la réaction allergique de l'hôte (contrairement à l'ID).

Il est plus coûteux que l'ID puisqu'il faut compter 40 à 60 euros par animal contre deux à huit euros pour l'ID.

#### ii. Technique de réalisation du dosage de l'interféron gamma

Le test de dosage de l'interféron gamma se déroule selon les étapes suivantes :

- 10 mL de sang sont prélevés sur tube hépariné.
- Le prélèvement est ensuite acheminé dans les six à huit heures au laboratoire qui doit être formé et agréé pour cette technique par le LNR. La conservation du prélèvement doit se faire à une température comprise entre 17 et 23 °C. Ces conditions d'acheminement et de conservation du prélèvement sont très importantes à respecter : leur non-respect entraîne une diminution significative de la production d'IFN<sub>γ</sub> par les lymphocytes des animaux infectés, augmentant ainsi le risque de faux négatifs (Waters *et al.*, 2007).

- Stimulation des lymphocytes vivants : Le sang est placé dans des plaques de puits cellulaires et est mis à incuber pendant 24 heures à 37 °C dans une atmosphère de 5 % de CO<sub>2</sub> en présence de différents antigènes (un seul type d'antigène par puits).

Les antigènes utilisés sont :

- les PPD aviaires et bovines Lelystad (commercialisées par Prionics® sous la dénomination Bovigam®);
- un mélange de peptides PC-EC (Prionics®) composé des antigènes recombinants ESAT-6 et CFP-10 ;
- un tampon phosphate salin (PBS), témoin négatif de la stimulation cellulaire (PBS);
- du PWM, un témoin positif d'immunocompétence cellulaire.
- Récupération du plasma par centrifugation.
- Transfert du plasma dans des microplaques pour le dosage de la quantité d'IFNγ produite. Ce dosage est réalisé par la technique Elisa en sandwich en utilisant le kit Bovigam® avec quantification par mesure de la densité optique (DO).

#### iii. Interprétation des résultats du test

L'interprétation du résultat du test se fait à partir des mesures des densités optiques.

Le test est contrôlé grâce à l'utilisation d'un témoin positif (TP) et d'un témoin négatif (TN). Un témoin positif d'immunocompétence cellulaire noté PWM (poke weed mitogen en anglais) est également utilisé. Le tampon phosphate salin (PBS pour phosphate buffered saline en anglais) est utilisé comme témoin négatif de la stimulation cellulaire.

#### • Validité du test

Avant d'interpréter les résultats de DO obtenus pour un échantillon, la qualité de l'échantillon et la validité de la technique ELISA doivent être vérifiées.

Pour cela, les ratios suivants sont calculés :

Les résultats ne sont considérés comme interprétables que si les DO répondent aux critères de validation fixés par le Laboratoire National de Référence (LNR, Anses, Laboratoire de Santé Animale de Maisons-Alfort) et présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Critères de validation de la qualité de l'échantillon et de la technique ELISA utilisée, fixés par le LNR et autorisant l'interprétation des résultats du test de dosage de l'interféron gamma

	Critères de validation
Qualité de l'échantillon	Ratio PBS < 0,125
	Ration PWM $> 0.2$
Technique ELISA	$DO_{TN} < 0.130$ et écarts entre les 3 DO des témoins négatifs $< 0.040$
_	$DO_{TP} > 0.55$ et écarts entre les 3 DO des témoins positifs $< 0.3$

• Interprétation des résultats du test

#### Calcul des ratios

Lorsque les critères de validation du test présentés ci-dessus sont vérifiés, trois ratios sont calculés à partir des résultats de densité optique obtenus par stimulation avec les antigènes PPD bovins et aviaires et les antigènes recombinants (MIX-EC, anciennement notés ESAT6 et CFP10). Pour se conformer à la norme NF U47-019 fixée par le Cofrac (Comité Français d'accréditation) concernant la mise en œuvre des techniques ELISA en santé animale, l'absorbance des témoins est prise en compte dans le calcul de ces ratios afin de lisser des variations de DO qui pourraient être dues aux variations des conditions d'analyse.

Les trois ratios calculés sont les suivants (Boireau, 2015) :

```
 \begin{aligned} & \text{Ratio PPD} = \left( \text{DO}_{\text{PPDB}} - \text{DO}_{\text{PPDA}} \right) / \left[ 3 \text{ x } \left( \text{DO}_{\text{TP}} - \text{DO}_{\text{TN}} \right) \right] \\ & \text{Ratio PPDB} = \left( \text{DO}_{\text{PPDB}} - \text{DO}_{\text{PBS}} \right) / \left[ 3 \text{ x } \left( \text{DO}_{\text{TP}} - \text{DO}_{\text{TN}} \right) \right] \\ & \text{Ratio MIX-EC} = \left( \text{DO}_{\text{MIX-EC}} - \text{DO}_{\text{PBS}} \right) / \left[ 3 \text{ x } \left( \text{DO}_{\text{TP}} - \text{DO}_{\text{TN}} \right) \right] \end{aligned}
```

#### <u>Interprétation</u>

L'interprétation du test de dosage de l'interféron gamma se fait en combinant l'interprétation des valeurs de ces trois ratios.

Les seuils d'interprétation, initialement fixés par le LNR pour le protocole expérimental d'évaluation de l'utilisation du test de dosage de l'interféron gamma associé en série à l'ID (NS DGAL/2013-8162), ont été réajustés, sur la base de l'analyse des données obtenues dans le cadre de ce protocole lors de la campagne 2013/2014, ceci afin d'améliorer la spécificité du schéma de dépistage sans détériorer la sensibilité du dispositif (NS 2014/864). Depuis, c'est sur ces seuils ajustés que s'appuie l'interprétation du test de dosage de l'interféron gamma.

Dans un premier temps, les trois ratios sont interprétés séparément selon les grilles présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Grilles d'interprétation des ratios calculés dans le cadre du test de dosage de l'interféron gamma, test Bovigam® (d'après l'annexe V de la note de service DGAL/SDSPA/2015-803)

Ratio	Valeurs des seuils		
PPD	0,05		
PPD fort	0,3		
MIX-EC	0,03		
MIX-EC fort	0,1		
PPD Bov	0,7		

Interprétation	Ratio PPD	Ratio MIX- EC	Ratio PPDB
Négatif	< 0,05	< 0,03	$\leq 0.7$
Positif	$0.05 \le PPD \le 0.3$	$0.03 \le MIX-EC < 0.1$	> 0,7
Positif fort	≥ 0,3	$\geq 0,1$	Sans objet

Puis, ces résultats sont croisés entre eux selon le tableau 6 afin d'obtenir l'interprétation finale du résultat du test.

Tableau 6 : Grille d'interprétation générale du test de dosage de l'interféron gamma, test Bovigam® par croisement des interprétations des trois ratios calculés (ratio PPD, PPDB et MIX-EC) (d'après l'annexe V de la note de service DGAL/SDSPA/2015-803)

Ratio PPD	Ratio MIX- EC	Ratio PPDB	Interprétation finale du test	
Négatif	Négatif	Sans objet	Négatif	
Positif	Positif	Sans objet	Positif	
Positif	Positif fort	Sans objet		
Positif fort	Positif fort	Sans objet		
Positif fort	Positif	Sans objet		
Négatif	Positif	Négatif	Non conclusif	
Négatif	Positif	Positif	Positif	
Positif	Négatif	Sans objet	Non conclusif	
Positif fort	Négatif	Sans objet	Positif	
Négatif	Positif fort	Sans objet		
Ininterprétable*	Ininterprétable*	Sans objet	Ininterprétable	

<sup>\*</sup>Si le ratio PBS présenté dans le tableau 4 n'est pas valide, les ratios PPD, MIX-EC et PPDB sont « ininterprétables »

Si le ratio PWM est en-dessous du seuil présenté dans le tableau 4 : si l'échantillon est positif vis-àvis des ratios PPD, MIX-EC et PPDB (cf. tableau 5), alors le résultat doit être interprété comme positif. En revanche, si l'échantillon est négatif ou non conclusif sur la base des ratios PPD, MIX-EC et PPDB (cf. tableau 5), alors le résultat est ininterprétable.

Dans le cas de résultats ininterprétables, les prises de sang correspondantes doivent être répétées pour réaliser une nouvelle analyse à l'IFN<sub> $\gamma$ </sub>.

### iv. Les caractéristiques intrinsèques du test de dosage de l'interféron gamma

• Caractéristiques intrinsèques du test IFNy

De nombreuses études ont évalué la sensibilité et la spécificité du test à l'IFNγ (tableau 7).

Cependant, ces résultats sont difficilement comparables en raison de la diversité des méthodes employées (type de test utilisé: Bovigam® ou Bovigam® modifié avec des antigènes immunocompétents, choix des seuils de positivité, choix du test de référence...). L'influence de ces paramètres sur la sensibilité et la spécificité du test est visible par exemple grâce aux résultats de l'étude de Antognoli *et al.* publiée en 2011. Au cours des années, la technique a évolué, les seuils ont été adaptés selon l'usage prévu pour le test (Faye *et al.*, 2011) et l'utilisation d'antigènes immunocompétents tels que l'ESAT-6 a été ajoutée, faisant ainsi évoluer les caractéristiques intrinsèques du test.

Tableau 7 : Synthèse des résultats des études de sensibilité (Se) et spécificité (Sp) du test de dosage de l'interféron gamma trouvées dans la littérature

Types d'antigènes utilisés	Sensil	bilité	Spéc	rificité	Commentaires	Référence		
PPD bovine et aviaire	(selon n	76,8 à 93,6 % (selon méthode d'interprétation) 96,2 à 98,1 %		98,1 %	Se ID estimée = 65,6 %	(Wood <i>et al.</i> , 1991) Australie		
variable	81,8 à	100 %	94 à 100 %			(Wood et Jones, 2001) Review sur 10 pays		
	Seuil > 0, 10	Seuil > 0,04	Seuil > 0,10	Seuil > 0,04	La diminution du seuil de positivité	(D. 11) ( / 2001)		
PPDB	94 %	98 %	94 %	85 %	lors de l'utilisation des antigènes ESAT-6 permet d'augmenter la Se en	(Buddle <i>et al.</i> , 2001) Nouvelle Zélande		
ESAT-6	84 %	88 %	100 %	99 %	conservant une forte Sp			
PPDB et PPDA (Bovigam®)	55 à 9 (selon les seu		95 % (selon les seuils utilisés)			(Gormley <i>et al.</i> , 2006) Irlande		
PPDB PPDA et MIX-EC (Bovigam® (avec antigènes immunocompétents))	77 [64 – 87 9		94,3 % [92,0–96,1 %] IC <sub>95%</sub>		Technique d'interprétation différente de la technique actuelle Se relative aux cas confirmés en <i>post mortem</i> Sp absolue (bovins issus d'une zone indemne)	(Faye <i>et al.</i> , 2011) France		
PPDB et PPDA	(sur 87 bovins atteints avec une valeur seuil $\geq 0,1$ ) 0,3		IC <sub>95%</sub> 89,8 - 91,6 % 96,5 - 97,5 % 98,2 - 98,9 %	Seuil 0,1 => haute Se (courbe ROC) compatible avec une utilisation du test en parallèle 0,3 et 0,5 => haute Sp pour utilisation du test en série	(Antognoli <i>et al.</i> , 2011) Etats-Unis			
PPDB et PPDA	63,1 à 7	79,3 %	86,8 à	89,4 %		(Clegg <i>et al.</i> , 2011) Irlande		
PPDB et PPDA	83,5 à	90 %	85,7 à 90,4 %		Approches bayésiennes	(Álvarez <i>et al.</i> , 2012) Espagne		
PPDB, PPDA et MIX-EC	98 [93 – 100		/		/		Sensibilité conditionnelle à un résultat non négatif en ID, pour un test réalisé 42 jours après l'ID	(Praud <i>et al.</i> , 2016) France

Globalement, dans les études évaluant sur le même jeu de données la sensibilité et la spécificité de l'ID et celles de l'IFN $_{\gamma}$ , la sensibilité du test IFN $_{\gamma}$  est supérieure à celle de l'ID mais sa spécificité est inférieure (Anses, 2012).

Le test de dosage de l'interféron gamma permettrait de détecter les animaux tuberculeux plus précocement que l'ID (Neill *et al.*, 1994; de la Rua-Domenech *et al.*, 2006; Lahuerta-Marin *et al.*, 2015). De plus, il permet de distinguer la réponse due à *M. bovis* de celle due aux mycobactéries non tuberculeuses, notamment grâce à l'utilisation de l'antigène protéique ESAT-6. En effet, le gène codant cette protéine est absent de plus de 90% des souches de mycobactéries non tuberculeuses isolées sur des troupeaux indemnes de tuberculose mais sensibilisés (Pollock et Andersen, 1997).

#### • Facteurs impactant les caractéristiques du test

Le test de dosage de l'interféron gamma étant le plus souvent utilisé chez des animaux ayant déjà subi des ID, l'éventuelle influence de tests successifs d'ID sur les résultats des tests de dosage de l'interféron gamma aurait pu être un frein à son utilisation. Mais plusieurs études ont montré que l'ID n'avait pas d'impact sur les résultats des tests à l'IFN $_{\gamma}$  (Wood et Jones, 2001; Rangen *et al.*, 2009; Coad *et al.*, 2010), même si ce point reste sujet à controverse.

Les influences d'autres facteurs sur les résultats du test de dosage de l'interféron gamma ont déjà été évaluées et sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Influence de différents facteurs sur les résultats du test de dosage de l'interféron gamma

Facteurs	Influence sur le test de dosage de l'IFN <sub>γ</sub>	Cause probable	Références
Déficit nutritionnel	Aucune	/	(Wood et Jones, 2001; Gormley et al., 2006)
Part	Légère diminution de la réponse dans les 4 semaines autour du part	/	(Buddle et al., 1994; Wood et Jones, 2001)
Âge < 6 mois	Risque augmenté de faux positifs	Plus de cellules natural killer (NK) → production non spécifique d'IFN <sub>γ</sub> possible	(Gormley <i>et al.</i> , 2013)
Infection concomitante de paratuberculose	Possible diminution de la sensibilité	1	(Álvarez et al., 2009)
Bovin allaitants  Logements équipés de logettes	Significativement moins de faux positifs	Sensibilisation par des mycobactéries atypiques serait moins fréquente que chez les bovins laitiers et en stabulation libre	(Cagiola et al., 2004)
Fasciolose	Diminution de la sensibilité	Diminution de la production $d'IFN_{\gamma}$	(Claridge <i>et al.</i> , 2012; Garza-Cuartero <i>et al.</i> , 2016)
Stade de l'infection : début et fin d'évolution	Pas de détection des animaux infectés	Début d'évolution : RIMC pas encore en place Fin d'évolution : période d'anergie	(de la Rua-Domenech et al., 2006; Gormley et al., 2006)
Traitement à la dexaméthasone	Diminution de la réponse pendant 1 à 8 jours	/	(Lawler Goff, 1996; Wood et Jones, 2001; Gormley <i>et al.</i> , 2006)
Corticostéroïdes	Diminution de la réponse	/	(Gormley <i>et al.</i> , 2006)

Enfin, les modalités de stockage du prélèvement, les valeurs seuils choisies et les modalités d'interprétation du test impactent directement la sensibilité et la spécificité du test (Schiller *et al.*, 2010; Antognoli *et al.*, 2011).

# v. L'utilisation du test de dosage de l'IFNy

• L'utilisation du test de dosage de l'IFNy dans les pays européens

D'après la directive Européenne CE/64/432, le seul usage du test IFN $\gamma$  reconnu par l'Union Européenne est son utilisation en parallèle de l'ID afin d'augmenter la sensibilité globale de la détection des animaux infectés dans les foyers. Pourtant, son utilisation en série a été approuvée dans plusieurs protocoles nationaux par exemple en Nouvelle Zélande et au Royaume-Uni (OIE, 2015). Ainsi, malgré cette directive, certains pays de l'UE comme la Pologne ou les Pays-Bas utilisent le test de dosage de l'interféron gamma en série (EFSA, 2012). L'utilisation du test IFN $\gamma$  n'est pas homogénéisée à l'échelle Européenne. Chaque pays en a un usage différent mais son utilisation en parallèle de l'ID, conformément à la directive Européenne CE/64/432, reste toutefois l'utilisation la plus fréquente (tableau 9).

Tableau 9 : Illustration de la variabilité des modalités d'utilisation, dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine, du test de dosage de l'interféron gamma entre des pays européens d'après (EFSA, 2012) et (Rivière et al., 2014)

				Utilisation du	du test IFN <sub>γ</sub> (Bovigam®)		
Pays	Statut du pays	Test de dépistage de première intention	Réalisation de tests de routine	En parallèle de l'ID pour augmenter la sensibilité du dépistage	En série avec l'ID pour augmenter la spécificité du dépistage	En première intention	
Pays-Bas	Officiellement indemne (OI)	IDS	Non	/	Après un IDS +	/	
Pologne	OI	IDS	Tous les 5 ans	/	Quand IDS douteux	/	
Allemagne	OI	Inspection <i>post mortem</i> , si cas détecté IDC dans le troupeau correspondant	Non	Sur les animaux suspects	/	/	
Espagne	Non officiellement indemne (NI)	IDS	Oui, annuel	Sur tous les animaux des troupeaux confirmés infectés	/	/	
République d'Irlande	NI	IDC	Oui, annuel	Cohortes d'animaux à haut risque dans les troupeaux infectés	Quand une réaction non spécifique à l'IDC est suspectée	/	
Italie	NI	IDS	Oui (fréquence variable selon les régions)	- bovins des nouveaux foyers et des foyers chroniquement infectés - dans certaines régions en cas de troupeau suspect (lésion suspecte à l'abattoir, élevage en lien épidémiologique avec un foyer)	/	/	
Slovaquie	OI	IDS	Tous les 4 ans		jamais		

• L'utilisation du test IFNy en France

En France, le test IFN $_{\gamma}$  est utilisé depuis 2008.

Son utilisation est autorisée dans les cas suivants (Benet et al., 2016) :

- **en parallèle à une ID** dans le cadre d'un abattage sélectif (lors de dérogation à un abattage total) : l'abattage partiel qui était auparavant réservé à quelques départements pilotes dans le but de tester l'utilisation du test IFNγ en parallèle de l'ID est à présent autorisé sur tout le territoire (note de service DGAL/SDSPA/2014-541) ;
- en première intention en remplacement de l'IDS en Camargue (départements 13, 34, 30) (dérogation prévue pour les animaux de combat de contention difficile);
- en série après une ID non négative, lorsque la suspicion de tuberculose est considérée comme faible (note de service DGAL/SDSPA/2016-1001). Cette utilisation a préalablement été autorisée expérimentalement dans certains départements français (en Aquitaine : Dordogne (24) ; Lot et Garonne (47), en Bourgogne : Côte-d'Or (21) ; Yonne (89), en Limousin : Corrèze (19) ; Haute-Vienne (87), en Midi-Pyrénées : Ariège (09) ; Lot (46) et en Poitou-Charentes : Charente (16)) (Note de service DGAL/SDSPA/2013-8123).

#### c. Les tests sérologiques

Vu son coût modéré et sa facilité de réalisation, l'utilisation de tests sérologiques mettant en évidence la présence d'anticorps dirigés contre *Mycobacterium bovis* pourrait être une bonne alternative aux tests basés sur la réponse à médiation cellulaire (ID et IFNγ). Cependant, la fiabilité de ces tests de diagnostic sérologique est limitée notamment en ce qui concerne leur sensibilité (Waters *et al.*, 2006; van der Heijden *et al.*, 2016). Ils ne sont donc pas aptes à remplacer les tests d'ID et IFNγ.

Ce type de tests pourrait néanmoins avoir un intérêt en tant qu'alternative aux coûteux programmes de testage/abattage dans les pays en développement dans lesquels la tuberculose est enzootique et où la stratégie consiste en une détection peu couteuse et un abattage des animaux aux stades avancés de la maladie (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006).

# III. Focus sur l'utilisation du test de dosage de l'interféron gamma en parallèle à une ID dans le cadre du protocole d'abattage sélectif en France : NS DGAL/SDSPA/2014-541

### 1. Le protocole d'abattage sélectif en France

L'abattage sélectif ou abattage partiel était pratiqué de 1954 à 1999, date à laquelle l'abattage total est devenu obligatoire. L'arrêté du 4 septembre 2008 autorise l'abattage partiel en Côte-d'Or et en Dordogne dans le cadre d'un protocole expérimental d'évaluation du protocole. Depuis 2014, il est autorisé sur tous le territoire français, sur dérogation.

# a. Éligibilité d'un élevage à l'abattage partiel (NS 2014-541)

La décision de la dérogation à l'abattage total de certaines exploitations infectées de tuberculose est prise par le Directeur départemental en charge de la protection des populations (DDecPP) après évaluation de l'éligibilité à la dérogation et accord de la DGAl.

Pour chaque élevage, le DDecPP évalue la faisabilité d'un assainissement par abattage partiel en se basant sur les critères d'éligibilité suivants :

- l'évaluation du type de foyer (contexte de détection du foyer, lésions observées, origine du foyer...);
- l'évaluation des conditions pratiques de mise en œuvre de l'assainissement (présence d'un dispositif de contention performant...);
- l'évaluation des risques de contamination du voisinage durant l'assainissement (mise en pâture avec contact possible avec les cheptels voisins);
- l'évaluation des risques de contamination de la faune sauvage (contact possible avec la faune sauvage, mesures de biosécurité mises en place pour limiter ce contact);
- l'évaluation de la motivation de l'éleveur et de ses capacités à respecter les contraintes des modalités d'assainissement en abattage sélectif.

Le DDecPP recueille également l'avis du GDS et du vétérinaire sanitaire de l'élevage.

De par la difficulté à gérer le nettoyage et la désinfection en présence d'animaux dans l'élevage, le protocole d'assainissement par abattage partiel est considéré comme peu adapté aux élevages bovins laitiers.

Par ailleurs, les troupeaux suivants sont exclus de ce protocole (NS DGAL/SDSPA/2014-541) :

- troupeaux dans lesquels la contention des bovins ne permet pas la réalisation de lecture objective des tuberculinations au cutimètre en raison de l'impossibilité de mener à bien le protocole ;
- troupeaux classés à risque administratif pour inobservation de la réglementation sanitaire en raison du risque de mauvaise réalisation du protocole ;
- les établissements de quarantaine et de collecte de semence pour l'insémination artificielle en raison des enjeux particuliers liés aux productions de cette filière.

D'après la note de service DGAL/SDSPA/2014-541, le DDecPP peut, à tout moment, décider d'interrompre le protocole d'assainissement par abattage partiel et ordonner l'abattage total du cheptel, si :

- il y a une remise en cause de l'éligibilité du cheptel à entrer dans le protocole suite à un changement des conditions d'évaluation initiales ;
- en fonction du contexte épidémiologique, il y a découverte d'un nombre important d'animaux confirmés infectés ou d'un animal confirmé infecté présentant des lésions en faveur d'une forme de tuberculose évolutive ;
- il est constaté un non-respect des règles du protocole d'assainissement par abattage partiel ;
- l'éleveur en fait la demande.

# b. Assainissement et requalification de l'élevage atteint

Dans le cadre de l'abattage partiel, les contrôles sont réalisés à intervalle de deux mois minimum et six mois maximum; tous les animaux de l'élevage âgés de plus de six mois sont testés. Les contrôles sont organisés selon la séquence présentée dans la figure 12.

Tout animal non négatif à au moins l'un des tests est abattu dans un délai de dix jours après le dépistage.

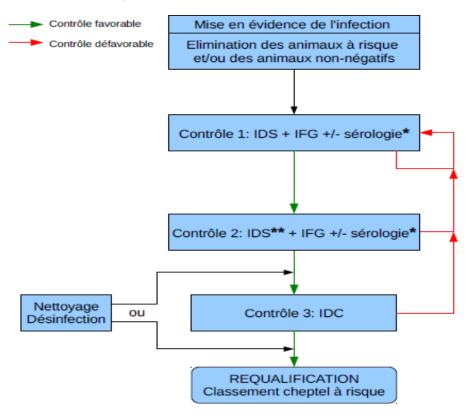
Un contrôle est défavorable quand au moins :

- un animal est positif en IDC;
- un animal est non-négatif en ID et positif au test interféron gamma ;
- ou lorsque l'infection est confirmée à l'abattage diagnostique, c'est-à-dire quand un bovin abattu est reconnu infecté, selon l'arbre décisionnel présenté en annexe 1.

Dans tous les autres cas, le contrôle est considéré comme favorable.

Le cheptel obtient la requalification après trois contrôles favorables. Afin de lever l'APDI, des opérations de nettoyage désinfection doivent être mises en œuvre.

Figure 12 : Schéma de la séquence des contrôles lors d'abattage partiel (Note de service DGAL/SDSPA/2014-541)



Les contrôles doivent avoir lieu au moins 2 mois et au plus 6 mois après l'élimination du dernier animal réagissant.

<sup>\*</sup> En cas de possiblité d'effectuer la sérologie, celle-ci doit être réalisée 2 mois après une IDS ou une IDC. En fonction des cas, elle peut être intégrée au contrôle 1 ou 2.

<sup>\*\*</sup> Dans le cas des cheptels pour lesquelles une co-infection par une mycobactérie atypique est connue, l'IDS peut être remplacée par une IDC.

Un aménagement de ce protocole est prévu dans la note de service DGAL/SDSPA/2014-541 pendant la période de la mise à l'herbe des bovins.et sous les conditions suivantes : au moins un contrôle d'assainissement en IDS, IFNγ et sérologie doit avoir été réalisé avant la mise à l'herbe, des parcelles isolées et/ou équipées de doubles clôtures doivent être utilisées, et les normes de biosécurité prescrites par la DDecPP doivent être respectées.

# c. Surveillance du cheptel après requalification

Une fois la requalification obtenue, le cheptel est classé « à risque sanitaire ».

Il est alors l'objet d'une prophylaxie annuelle pendant dix ans. De plus, en tant que cheptel « à risque sanitaire », il a l'obligation de réaliser une IDC sur tous les bovins destinés à un autre élevage, le mouvement de ses animaux n'étant autorisé que si le résultat du test est négatif.

# 2. Évaluation de l'efficacité du test de dosage de l'interféron gamma utilisé en parallèle

Le test de dosage de l'interféron gamma est utilisé en parallèle de l'ID dans d'autres pays et certains d'entre eux ont déjà évalué leur protocole.

En Australie, en 1991, (Wood *et al.*, 1991) ont comparé les résultats de l'utilisation sur le terrain du test IFN $\gamma$  avec le test ID sur 6 264 bovins et 490 buffles. Au cours de cette étude, ils ont estimé la sensibilité de l'utilisation des deux tests en parallèle à 95,2 % (en considérant qu'un animal est réellement infecté uniquement si *M. bovis* est isolé). Il faut noter que dans cette étude, les conditions d'utilisation du test de dosage de l'IFN $\gamma$  sont différentes de celles utilisées actuellement en France : les prélèvements sont analysés dans les 12 heures, les seuils de positivité et les index utilisés sont aujourd'hui obsolètes.

En Nouvelle Zélande, le test de dosage de l'interféron gamma est utilisé en parallèle d'une ID sous caudale dans les cas suivants (Sinclair *et al.*, 2016) :

- dans les cheptels foyers lors du premier contrôle de la totalité du troupeau sur les animaux négatifs à l'ID ;
- lors du contrôle final de l'ensemble du troupeau pour s'assurer que le troupeau est effectivement assaini avant qu'il ne retrouve sa qualification ;
- pour confirmer l'absence d'infection dans les lots à faible risque d'infection avant leur mouvement hors d'un élevage infecté.

Après l'application de ce protocole pendant quatre ans (2011-2015), pour évaluer l'efficacité de l'utilisation du test IFN $_{\gamma}$  en parallèle à l'ID, Sinclair *et al.* ont réalisé en 2016 une étude rétrospective portant sur les 239 troupeaux de bovins laitiers ou allaitants, inclus dans le protocole. Cette étude a mis en évidence une association statistique entre le fait que l'élevage ait un historique de tuberculose bovine et le fait que de nouveaux cas soient mis en évidence dans l'élevage. Chez 37,2 % des animaux réagissant au test IFN $_{\gamma}$  mais négatifs à l'ID, des lésions de tuberculose bovine ont été mises en évidence lors de l'abattage diagnostique. Ces animaux représentaient 29,6 % de toutes les infections détectées lors du premier test de contrôle de la totalité du troupeau. Parmi les animaux réagissant lors du contrôle total du troupeau, 67,7 % ont été détectés par le seul test IFN $_{\gamma}$ . Les auteurs concluent que l'utilisation en parallèle du test à l'IFN $_{\gamma}$  permet d'améliorer la sensibilité du dépistage et aide à détecter l'infection plus précocement et dans certains cas d'anergie à l'ID.

En Afrique du Sud, l'utilisation du test IFN $_{\gamma}$  sur le terrain pour détecter *Mycobacterium bovis* chez les buffles africains (*Syncerus caffer*) a été évaluée. Les résultats des tests (IFN $_{\gamma}$  et sérologiques) ont été comparés selon leur utilisation seuls ou en parallèle de l'IDS (réalisée au niveau de l'encolure selon les standards OIE) (van der Heijden *et al.*, 2016).

Dans cette étude, la sensibilité relative du test  $IFN_{\gamma}$  utilisé en parallèle a été calculée comme suit : pourcentage de testés positifs à l'un des deux tests (IDS et/ou  $IFN_{\gamma}$ ) parmi le nombre d'animaux positifs à l'IDC présentant des lésions granulomateuses à l'abattoir. Cette sensibilité était de 100 % (sur huit animaux) pour Bovigam 1<sup>ère</sup> génération et 75% (sur huit animaux) pour Bovigam 2<sup>ème</sup> génération.

En Irlande, une étude rétrospective sur 767 bovins confirmés infectés de tuberculose bovine par les examens *post-mortem* (présence de lésions et/ou isolement de M. bovis) a estimé à 93 % la sensibilité de l'utilisation de l'IFN $_{\gamma}$  en parallèle à l'IDS (Gormley et al., 2006).

Les résultats de ces évaluations de l'utilisation du test  $IFN_{\gamma}$  en parallèle à une ID ne sont pas transposables en l'état au cas de la France. En effet, les conditions de terrain et les protocoles utilisés ne sont pas les mêmes. Dans chacune de ces études, la référence choisie pour considérer un animal comme réellement infecté était différente. Cela souligne le caractère relatif des sensibilités estimées et la nécessité de définir précisément la référence utilisée pour évaluer le protocole.

En France, aucune évaluation du protocole standardisé utilisé depuis 2014 n'a encore été réalisée.

# 3. Avantages et inconvénients d'un assainissement par abattage partiel par rapport à l'abattage total

L'autorisation de l'abattage partiel est en partie motivée par le fait qu'en France, dans la majorité des élevages foyers de tuberculose bovine, seul un petit nombre d'animaux (en général deux ou trois) sont confirmés infectés suite aux analyses réalisées après l'abattage total (Benet *et al.*, 2016). Ce constat rend l'abattage total difficilement acceptable, notamment pour les éleveurs. La question des autres avantages de l'abattage partiel et de ses inconvénients comparativement à l'abattage total se pose alors. Le tableau 10 en résume les principaux.

Tableau 10 : Principaux avantages et inconvénients d'un assainissement par abattage partiel par rapport à un abattage total

	Abattage partiel	Abattage total
Avantages	<ul> <li>Préservation de certaines races locales</li> <li>Préservation d'un potentiel génétique sélectionné</li> <li>Diminution du coût (si requalification rapide et peu de bovins infectés)</li> </ul>	Rapide Rassurant (on est sûr d'avoir éliminé tous les animaux infectés et donc en principe de limiter les résurgences*)
Inconvénients	<ul> <li>Investissement humain important pour la réalisation de nombreux tests successifs</li> <li>Procédure longue (blocage de l'exploitation long et mesures de suivi alourdies)</li> <li>Risque de résurgence plus important</li> </ul>	<ul> <li>Traumatisant</li> <li>Coût élevé (150 000 euros par élevage en moyenne (Benet et al., 2016))</li> </ul>

<sup>\*</sup> mais certaines études suggèrent un risque accru de résurgence dû à la nécessité d'acheter de nombreux animaux provenant d'élevages différents pour le repeuplement de l'élevage après l'assainissement.

# Bilan

L'autorisation de l'assainissement par abattage partiel sur tout le territoire national est récente. Cette modalité d'assainissement, bien qu'elle ait le mérite d'épargner des animaux, engendre des contraintes matérielles et économiques importantes et pose la question de la résurgence (tableau 10). Une évaluation du protocole d'abattage partiel appliqué en Côte-D'Or entre 2009 et 2013 a été réalisée (Hosteing, 2015). Dans cette étude, la plus-value apportée par l'IFNy semblait faible, les durées moyennes d'APDI étaient significativement plus élevées lors d'abattage partiel et les recontaminations étaient fréquentes quel que soit le type d'abattage. Mais en 2014, les modalités de réalisation et d'interprétation du test de dosage de l'IFNy ont été modifiées et standardisées. Depuis, aucune évaluation de l'efficacité du protocole associant en parallèle l'ID et le test IFNy n'avait été réalisée.

Cette étude avait pour objet de réaliser cette évaluation. Ses objectifs étaient de bâtir une typologie des cheptels foyers de tuberculose bovine ayant eu recours à l'assainissement par abattage partiel à partir de juillet 2014, d'étudier le profil des animaux épargnés et enfin d'évaluer l'efficacité du dispositif.

# Deuxième partie : contribution personnelle Analyse des données du protocole d'abattage partiel mis en place depuis juillet 2014

# I. Contexte

Aujourd'hui, l'assainissement des élevages foyers de tuberculose bovine repose majoritairement sur un abattage total des animaux. Mais le faible nombre d'animaux dont l'infection est finalement confirmée par isolement bactériologique *post-mortem*, s'ajoutant au caractère traumatisant et au poids économique de l'abattage total, rendait attractive l'alternative de l'abattage partiel.

L'arrêté du 4 septembre 2008 autorise donc tout d'abord l'abattage partiel en Côte-d'Or et en Dordogne dans le cadre d'un protocole expérimental d'évaluation du protocole. Suite à cette évaluation, et après standardisation des modalités de réalisation et ajustement des seuils d'interprétation du test de dosage de l'interféron gamma, la note de service du 04 juillet 2014, autorise l'abattage sélectif sur tous le territoire français, sur dérogation. Depuis, le protocole d'assainissement des foyers de tuberculose bovine par abattage partiel n'avait pas encore été évalué.

Ce travail s'attachait à mener cette évaluation à partir des données recueillies sur le terrain par les DDPP entre le 04 juillet 2014 et le 18 janvier 2017. Il a été réalisé en collaboration avec la CIREV Bourgogne, la DDCSPP 08, la DDPP 21, la DDPP 24, la DRAAF d'Occitanie et la DGAl.

Ses objectifs principaux étaient : la réalisation d'une typologie des élevages foyers de tuberculose bovine concernés par l'assainissement par abattage sélectif, l'étude du profil des animaux épargnés et l'évaluation de l'efficacité de l'utilisation en parallèle de l'ID et du test de dosage de l'IFN $_{\gamma}$ . Une initiation de réflexion sur les freins pratiques et socio-économiques à l'abattage partiel était également envisagée en fonction des données et du temps disponibles.

# II. Matériel et méthode

#### 1. Données disponibles

Les données utilisées pour constituer la base de données ont été recueillies auprès du CIREV de Bourgogne et de la DDPP21 pour les données concernant la Côte-d'Or (21), de la DDCSPP08 pour les données concernant le foyer des Ardennes (08), de la DDCSPP24 pour les données de Dordogne (24) et de la DRAAF d'Occitanie pour les données des Landes (40) et des Pyrénées Atlantiques (64). Les informations reçues concernaient tous les foyers de tuberculose bovine de ces régions, placés sous APDI à compter de la note de service DGAL/SDSPA/2014-541 du 04/07/2014, autorisant l'abattage partiel sur tout le territoire, et jusqu'au 18 janvier 2017. Le tableau 11 ci-dessous présente la nature et l'origine des données obtenues.

Tableau 11 : Récapitulatif des données recueillies pour la constitution de la base de données utilisée dans cette étude

Objet	Format	Données disponibles	Période	Foyers concernés	Origine
Foyers	Extractions Access® en format	n°EDE, effectif au moment de l'APDI, commune, date de mise sous APDI, date de requalification, type d'abattage, modalité de détection, statu au 06/01/2017 et numéro	2002 à 18/01/2017	Élevages des départements 08, 21 et 24, toutes modalités	- CIREV Bourgogne - DDPP21
Ex	Excel®	administratif de l'APDI.	2004-2017	d'assainissement.	-DDPP24
	Access®				- CIREV
Bovins présents à la mise sous	Extraction BDNI (Excel®)	n° IPG, sexe, âge, date de naissance et race.	04/07/2014		Bourgogne - DDPP21 et 24
APDI	Expertises post APDI en PDF®		18/01/2017		-DRAAF Occitanie
	Excel®		01/01/2014	Élevages en AS	- CIREV Bourgogne
Abattages	<b>Likeo</b> re	n°IPG, date d'abattage, motif d'abattage, résultats de l'inspection en abattoir, de la	18/01/2017	des départements 08, 21, 24, 40 et 64.	- DDPP21 et 24
Ş	Extraction BDNI	PCR, de l'histologie, des cultures et spoligotypages.	01/01/2014		- Anses
	(Excel®)		31/12/2016		- Alises
	Excel®	date de lecture du test, résultat quantitatif, +/-	01/01/2014		- CIREV Bourgogne
Résultats ID	Access® PDF®	résultat qualitatif, rang du contrôle, n°IPG du bovin testé et type de test (IDS ou IDC).	18/01/2017		- DDPP21 et 24
	Excel®	date de l'analyse, résultats qualitatif, DO	01/01/2014	Élevages en AS des départements	- CIREV Bourgogne
Résultats IFN	Access® PDF®	PPD B et A, DO MIX-EC, rang du contrôle correspondant et n°IPG du bovin testé.	18/01/2017	08, 21, 24, 40 et 64.	- DDPP21 et 24
	Access®	date de l'intervention, rang du contrôle,	01/01/2014	Élevages en AS	-CIREV
Contrôles		nombre d'animaux testés, +/- nombre de résultats négatifs et type de test utilisé.	18/01/2017	du 21	Bourgogne
Fiches de suivi des abattages sélectifs	Excel®	numéro EDE de l'élevage, commune, date APDI, date de requalification, liste des bovins à l'APDI, résultats qualitatifs aux tests $IFN_{\gamma}$ et ID, date des tests, date d'abattage des bovins et résultats (lésions, PCR, culture des abattages diagnostiques).	04/07/2014 - 18/01/2017	Élevages en AS du 40 et du 64	- DRAAF Occitanie
Liste des retraits de qualification	Extraction BDNI (Excel®)	numéro EDE, type d'assainissement, date d'abattage, date de requalification, commune, type d'élevage, modalité de détection et département.	2014-2017	Tous les élevages foyers	-DRAAF Occitanie

<u>Légende</u>: APDI : Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection ; AS : abattage sélectif, BDNI : Base de Données Nationale de l'Identification ; CIREV : Cellule inter-régionale d'épidémiologie vétérinaire ; DO : densité optique ; DDPP : Direction Départementale de Protection des Populations ; DRAAF : Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt ; EDE : numéro d'identification des élevages auprès de l'Etablissement Départemental de l'Élevage ; IPG : Identification Pérenne Généralisée des bovins

Ces données de terrain contenaient un nombre important de doublons, d'erreurs de saisie, notamment sur les dates et les rangs des contrôles, et de données manquantes principalement concernant les résultats aux tests ID de la Côte-d'Or (332 résultats d'ID enregistrés sur les 8943 ID réalisées lors des contrôles soit seulement 3,7 %) et de la Dordogne. Le CIREV Bourgogne nous ayant précisé que seuls les résultats non négatifs étaient saisis exhaustivement dans les bases fournies, l'hypothèse selon laquelle ces résultats non enregistrés étaient des résultats négatifs a été faite et les données manquantes complétées en conséquence.

#### 2. Tests réalisés

La note de service DGAL/SDSPA/2014-541 du 04/07/2014 prévoit de tester en IFN $_{\gamma}$  et en ID tous les animaux de plus de six mois : c'est ce qui est fait en Dordogne, dans les Ardennes, dans les Landes et dans les Pyrénées-Atlantiques. En Côte-d'Or, tous les bovins de plus de six mois sont testés en ID mais seuls ceux de plus de 12 mois sont testés en IFN $_{\gamma}$  par souci de spécificité du test.

En Côte-d'Or, en raison du risque de réactions croisées non spécifiques à l'ID connu dans la région, la majorité des élevages ont été contrôlés par des tests IDC. Les autres départements, conformément à la note de service, pratiquaient majoritairement l'IDS lors des contrôles à l'exception du dernier contrôle pour lequel l'IDC était utilisée.

Les tests de dosage à l' $IFN_{\gamma}$  ont été réalisés dans les laboratoires vétérinaires départementaux agréés, suivant les modalités de réalisation et d'interprétation standardisées, en appliquant les nouveaux seuils d'interprétation (II.2.b décrits dans la note de service DGAL/SDSPA/2015-803.

L'interprétation des résultats aux tests ID a en principe été réalisée selon la réglementation en vigueur, mais les informations recueillies n'ont pas permis de le vérifier puisque les résultats quantitatifs aux tests n'étaient pas tous disponibles.

### 3. Outils statistiques et informatiques utilisés

Toutes les données recueillies ont été centralisées dans une base de données Access® 2010. Elles ont ensuite été nettoyées sous Access® 2010, notamment par la recherche de doublons et de données aberrantes.

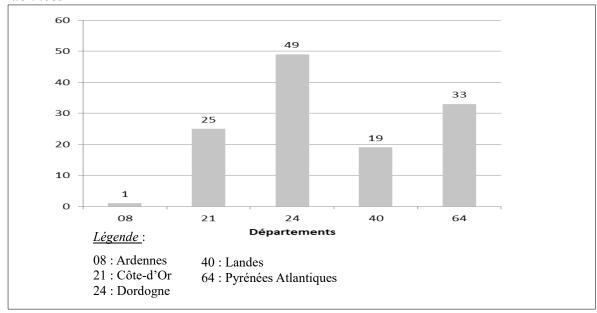
Le logiciel R<sub>64</sub>® *version 3.3.1*.a permis l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques. Le risque d'erreur de première espèce alpha accepté pour les tests statistiques a été fixé à 5 %.

#### 4. Description de la base de données obtenue

La base a été créée sous Access® 2010 et est composée de sept tables, présentées en annexe 2, connectées entre elles par différentes relations.

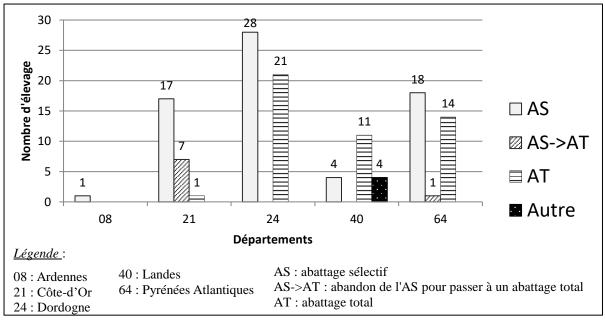
Elle répertorie tous les élevages des départements cités ci-dessus ayant été placés sous APDI pour tuberculose bovine entre le 04/07/2014 et le 18/01/2017, soit **127 élevages** répartis dans les départements comme présenté dans la figure 13 ci-dessous.

Figure 13 : Répartition des foyers de tuberculose bovine (en nombre d'élevages) entre le 04/07/2014 et le 18/01/2017 dans les cinq départements enregistrés dans la base de données



Parmi ces 127 foyers, 47 ont été assainis par abattage total (AT), 68 ont engagé une procédure d'abattage partiel, aussi appelé abattage sélectif, (AS), huit élevages, initialement en abattage sélectif ont finalement été assainis par abattage total (AS → AT) et quatre élevages du département des landes ont été assainis selon un protocole particulier n'étant pas un AS au sens de la note de service du fait de leur type particulier (ganaderias (élevages des vaches destinées à la corrida) et élevage d'engraissement). La figure 14 présente la répartition de ces modalités d'assainissement dans les départements étudiés.

Figure 14 : Répartition des modalités d'assainissement utilisées dans les différents départements entre le 04/07/2014 et le 18/01/2017



Les dates de mises sous APDI de ces élevages ont été enregistrées à partir de 2002 pour les élevages du 21, du 24 et du 08, à partir de 2012 pour ceux du 40 et à partir du 04/07/2014 pour ceux du 64 soit **166 APDI enregistrés**.

La liste des **12 309 bovins** présents au moment de la mise sous APDI dans les 76 élevages ayant commencé un abattage sélectif (AS ou AS=>AT) a été saisie dans la base de données. Les bovins des élevages assainis en abattages total n'y ont pas été individuellement enregistrés.

Pour ces 12 309 bovins, 5 187 résultats de tests ID et 12 162 résultats de tests IFN $_{\gamma}$  (dont 50 avec un résultat vide car on sait qu'ils n'ont pas été faits) étaient disponibles.

Certaines données concernant les résultats des bovins aux tests de dosage de l'interféron gamma étaient manquantes :

- pour les départements 21, 40, 64 et 08, tous les résultats des tests IFN $_{\gamma}$  réalisés ont étés saisis dans la base à partir des feuilles de résultats des laboratoires ;
- pour la Côte-d'Or, seuls les résultats non négatifs étaient enregistrés dans les bases fournies par la DDPP; nous avons donc dû faire l'hypothèse que tous les bovins de plus de 12 mois à la date du test pour lesquels aucun résultat n'était renseigné étaient négatifs au test IFN<sub>v</sub>.

De plus, les résultats d'ID en Côte-d'Or et en Dordogne, n'avaient pas tous été saisis, en particulier lorsque les résultats des tests étaient négatifs, et le temps imparti ne permettait pas un déplacement sur le terrain pour récupérer les données manquantes en format papier. Nous avons donc dû faire l'hypothèse que les résultats des bovins en âge d'être testés (de plus de six mois) pour lesquels les résultats des tests ID étaient manquants étaient négatifs à l'ID.

Pour les résultats des IDC en Dordogne, les petits douteux et les grands douteux étaient enregistrés sous la dénomination « douteux », la distinction n'a donc pas pu être faite.

Les contrôles réalisés dans les 76 élevages ayant débuté un abattage sélectif entre le 04/07/2014 et le 06/01/2017, soit **641 contrôles**, étaient enregistrés dans la base de données. Les contrôles par tests sérologiques étaient au nombre de 36 et leurs résultats n'étaient pas disponibles. La base de données répertoriait 167 contrôles par IDC, 137 par IDS et 301 par IFN<sub> $\gamma$ </sub>.

Elle contenait également les données relatives à **3 286 abattages**, leur caractère zootechnique ou sanitaire y était enregistré mais après recoupement, les informations recueillies concernant ce champ ne semblaient pas fiables. Certains de ces abattages ont été réalisés après la requalification des élevages et les données les concernant ont donc été exclues des analyses. Les résultats des abattages diagnostiques ont été enregistrés. Cependant, 65,9 % des résultats PCR n'étaient pas renseignés dans les données recueillies : l'hypothèse a été faite que les résultats étaient négatifs. De même, 78,3 % des abattages n'avaient pas de résultats de culture bactériologique (cultures non réalisées ou non enregistrées). Aucune hypothèse n'a été faite sur ces résultats manquants compte tenu du long intervalle de temps nécessaire à obtenir un résultat de culture négatif et du fait que tous les prélèvements ne sont pas systématiquement envoyés au LNR (annexe 1).

Il est important de noter que les cas index des élevages foyers n'étaient pas enregistrés dans cette base de données.

#### 5. Analyses effectuées

Ces données nous ont permis de réaliser une typologie des élevages concernés par l'abattage sélectif (en termes de type de production, d'effectifs, de modalité de détection des foyers, d'historique des foyers concernant la tuberculose bovine et de nombre de cas confirmés pendant l'assainissement).

De plus, dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du dispositif, le respect des délais imposés par la note de service (intervalles entre les contrôles et délais d'abattage) a été étudié.

Concernant les intervalles entre les contrôles, les données manquantes nous ont contraints à calculer des intervalles théoriques : la base de données contenait la liste des contrôles réalisés dans chaque élevage. Pour chaque rang de contrôle, plusieurs interventions étaient parfois enregistrées avec des dates de réalisation différentes. En effet, dans beaucoup d'élevages, sans doute du fait de leurs effectifs importants, les animaux étaient, pour un même rang de contrôle, testés en différents lots avec un décalage dans le temps des interventions. Or, cette liste ne

permettait pas de savoir quelle intervention du contrôle de rang « n » succédait à l'intervention du rang « n-1 » rendant impossible le calcul des intervalles réellement pratiqués sur le terrain entre les contrôles par le biais de cette liste.

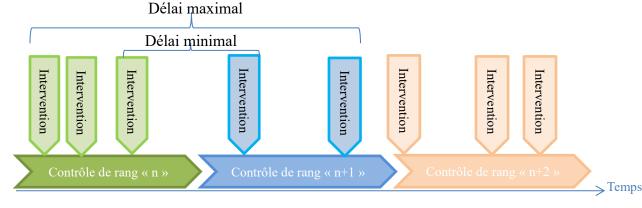
De plus, les données manquantes dans les résultats des tests individuels ne permettaient pas non plus ce calcul à l'échelle des bovins.

C'est pourquoi, seule une estimation approximative du respect des délais entre les contrôles a pu être réalisée à l'échelle de l'élevage puis à l'échelle individuelle.

À l'échelle des élevages, pour chaque élevage, le délai théorique minimal entre les contrôles a été calculé en calculant le délai entre la date d'intervention la plus récente du contrôle de rang « n » et la date d'intervention la plus ancienne du contrôle de rang « n+1 ».

Inversement, le délai théorique maximal entre les contrôles a été calculé en calculant le délai entre la date d'intervention la plus ancienne du contrôle de rang « n » et la date d'intervention la plus récente du contrôle de rang « n+1 » (figure 15).

Figure 15 : Schéma explicatif des modalités de calcul des intervalles entre contrôle théoriques



L'estimation de la sensibilité et de la spécificité du dispositif ne pouvait pas être réalisée. En effet, la tentative de confirmation de l'infection par un test PCR et une culture bactériologique n'est réalisée que sur les animaux ayant présenté un ou plusieurs résultats non négatifs à l'un des deux tests utilisés dans le protocole d'AS ; elle est donc conditionnelle aux résultats aux tests ID et IFN $_{\gamma}$ . L'évaluation de la sensibilité du dispositif d'abattage sélectif était donc impossible puisque tous les animaux confirmés infectés par PCR et/ou culture avaient réagi à au moins un des deux tests, la « sensibilité globale » du dispositif ainsi calculée se serait donc forcément élevée à 100% : tous les animaux confirmés ayant été détectés par le protocole (*i.e.* ayant obtenu des résultats non négatifs à au moins un des deux tests), artificiellement, aucun faux négatif ne pouvait être mis en évidence.

L'efficacité du dispositif a donc été approchée en évaluant la plus-value liée à l'association des deux tests (ID et  $IFN_{\gamma}$ ) en parallèle (cf. paragraphe iii).

#### III. Résultats

# 1. Typologie des élevages concernés par l'abattage partiel

# a. Types d'exploitations

Les nombres d'exploitations de chaque type de production en fonction de la modalité d'assainissement qui y a été appliquée sont répertoriés dans le tableau 12.

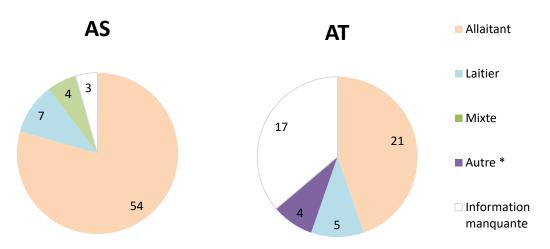
Tableau 12 : Répartition des différents types d'élevage selon la modalité d'assainissement choisie

	AS	$AS \rightarrow AT$	AT	Autre**	Total
Allaitant	54	8	21	0	83
Laitier	7	0	5	0	12
Mixte	4	0	0	0	4
Autre *	0	0	4	4	8
Information	3	0	17	0	20
manquante					
Total	68	8	47	4	127

<sup>\*</sup>Ganaderia : élevages d'où proviennent les taureaux de Corrida

<u>Légende</u>: AS: abattage sélectif; AT: abattage total; AS  $\rightarrow$ AT: élevage ayant débuté un assainissement par abattage sélectif mais ayant interrompu le protocole pour passer en abattage total

Figure 16 : Répartition des différents types de production des élevages de la base de données selon la modalité d'assainissement choisie (en nombre d'élevages)



Parmi les élevages foyer ayant choisi un assainissement par abattage sélectif, 79 % étaient des élevages allaitants, 6 % mixtes, 10 % laitiers et l'information était manquante pour les autres élevages (soit 4 % d'entre eux). Les élevages foyers assainis par AS étaient donc majoritairement allaitants (figure 16).

<sup>\*\*</sup> Protocole d'assainissement particulier ne respectant pas la note de service utilisé dans les Ganaderias

# b. Effectifs

Les effectifs des élevages en fonction des modalités d'assainissement qui y ont été appliquées sont décrits dans le tableau 13 et présentés dans la figure 17.

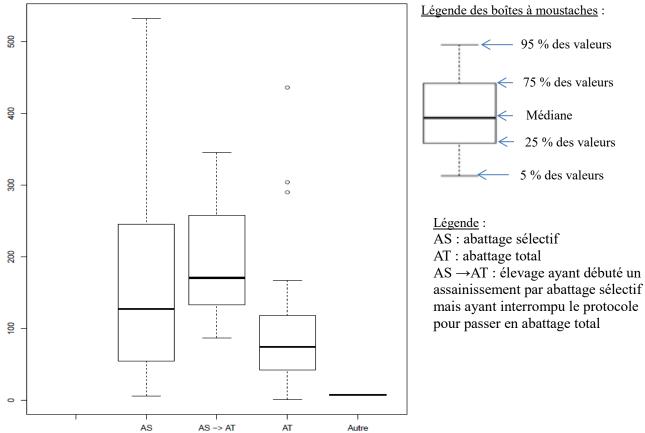
Tableau 13 : Effectifs des élevages en fonction du type d'assainissement pratiqué (en nombre de têtes)

Assainissement	Nombre	Données				Effectif		
	d'élevages	manquantes*	Min	Max	1 <sup>er</sup>	3 <sup>ème</sup>	Médiane	Écart
	concernés				quartile	quartile		type
AS	68	0	6	532	54,75	244,80	127	116,80
AS→AT	8	0	87	345	139,0	249,5	170,5	86,37
AS et AS→AT	76	0	6	532	60,75	244,80	134	114,24
AT	47	14	1	436	42,00	118,00	74	92,27

<sup>\*</sup> Nombre d'élevages dont l'effectif était inconnu (information manquante)

<u>Légende</u>: AS: abattage sélectif; AT: abattage total; AS  $\rightarrow$ AT: élevage ayant débuté un assainissement par abattage sélectif mais ayant interrompu le protocole pour passer en abattage total

Figure 17 : Répartition des effectifs des élevages foyers de tuberculose bovine dans le 08, le 21, le 24, le 40 et le 64 entre le 04/07/2014 et le 18/01/201, selon le type d'assainissement mis en oeuvre



Les élevages de l'échantillon concernés par l'abattage sélectif étaient de grande taille.

De plus, la médiane de taille des élevages en abattage sélectif (127 bovins) était significativement différente (test de Wilcoxon, p = 0,0164) de celle des élevages ayant choisi un abattage total (74 bovins). Dans les départements considérés, les élevages en abattage sélectif étaient en général de plus grande taille que les élevages assainis par abattage total.

#### c. Modalités de détection des foyers

La découverte en abattoir concernait 6 % (Intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95</sub>) = [2 % - 14 %]) des élevages en abattage sélectif, contre 30 % (IC<sub>95</sub> = [17 % - 45 %]) des élevages en abattage total (figure 18). Les cas index de ces élevages assainis en AS étaient significativement moins fréquemment découverts à l'abattoir que ceux assainis par AT (test du Chi², p = 0,00052). La majorité des foyers pratiquant l'abattage sélectif (69 %, IC<sub>95</sub> = [57 % - 80 %]) étaient donc découverts en prophylaxie (figure 18).

80 Abattoir 69(47) 70 Prophylaxie 60 □ Enquête épidémiologique 50 38(18) 40 Tests aux mouvements 30(14) 30 Autre 19(9) 18(12) 20 11(5) AS: abattage sélectif 7(5) 6(4) 10 2(1) AT: abattage total 0 0 AS (n = 68 élevages) AT (n = 47 élevages)

Figure 18 : Proportion (en %) des modalités de détection des foyers en fonction de leur modalité d'assainissement pour les élevages foyers entre juillet 2014 et janvier 2017 de la base de données

Les pourcentages de chaque type de découverte de foyers dans la base de données sont proches des chiffres nationaux de 2013 et de 2014, ce qui est un argument en faveur d'une bonne représentativité de l'échantillonnage vis-à-vis des modalités de découverte des foyers (tableau 14).

Tableau 14 : Proportion des modalités de détection des foyers pour les élevages foyers de la base de données et à l'échelle nationale

Proportion des élevages (en %)

	op	<b></b>	. • )
Détection des foyers	Base de données	Au nivea	u national
	Juillet 2014 à Janvier 2017 (127 élevages)	2013 <sup>1</sup> (112 élevages)	2014 <sup>2</sup> (105 élevages)
Abattoir	18	20,5	20
Prophylaxie	55	58,9	60
Enquête épidémiologique	13	17	18
Test aux mouvements (ventes/achats)	1	0	1
Autre	13	3,6	1

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> (Fediaevsky *et al.*, 2013)

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> (Cavalerie *et al.*, 2015)

#### d. Historique des élevages

Les données recueillies permettaient de s'intéresser à l'historique des foyers découverts entre 2014 et 2017. En effet, la liste des APDI posés sur ces élevages depuis 2004 a permis de distinguer les foyers résurgents ou recontaminés des foyers nouvellement contaminés.

Cette sous-partie ne prend pas en compte les élevages des Pyrénées-Atlantiques (64) car l'information n'a pas pu y être recueillie. L'historique réalisé porte donc sur 94 élevages des Ardennes (08), de Côte-d'Or (21), de Dordogne (24) et des Landes (40).

Parmi ces élevages, 34 avaient déjà été déclarés foyers de tuberculose bovine au cours de la décennie précédente. Pour quatre d'entre eux, l'information concernant le type d'abattage pratiqué lors de cette première infection était manquante. Quatre de ces 34 élevages avaient présenté deux épisodes de tuberculose dans la décennie précédente : c'est alors l'APDI le plus récent de ces élevages qui a été pris en compte.

Dans l'échantillon, l'historique des foyers ne semblait pas influer sur le choix du protocole d'abattage. En effet, les pourcentages d'assainissement par abattage sélectif dans les foyers « résurgents » étaient très proches de ceux observés dans les foyers nouvellement contaminés (figure 19) et la différence observée n'était pas significative (test du Chi², p = 0.157).

Figure 19 : Proportion (en %) de chaque modalité d'assainissement pratiquée après juillet 2014 dans les foyers résurgents ou recontaminés et dans les foyers nouvellement contaminés

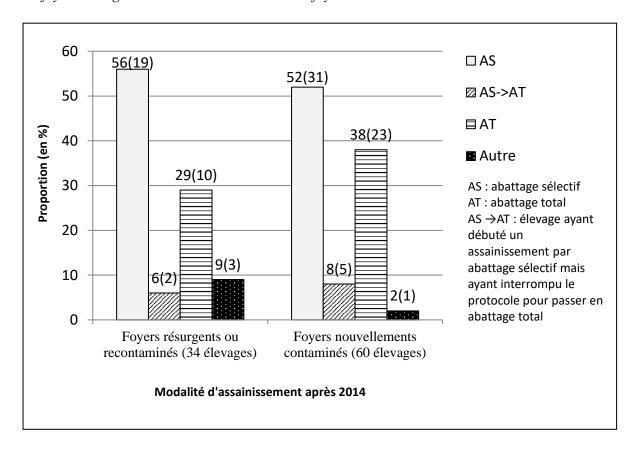
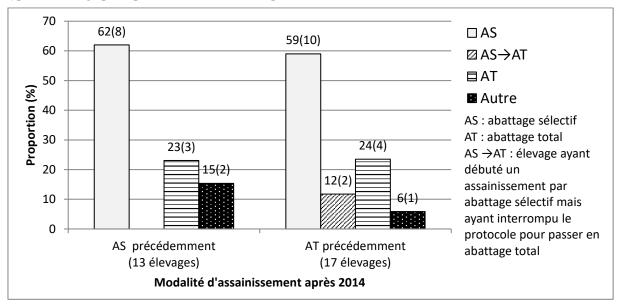


Figure 20 : Proportion (en %) des modalités d'assainissement après 2014, en fonction du type d'assainissement pratiqué avant 2014, dans les 30 foyers résurgents ou recontaminés pour lesquels le type d'abattage pratiqué avant 2014 était disponible dans les données recueillies



Parmi les élevages « résurgents » ayant déjà pratiqué l'abattage sélectif, 62% (IC<sub>95</sub> = [32 % - 86 %]) avaient à nouveau utilisé cette modalité d'assainissement après 2014, contre 59 % (IC<sub>95</sub> = [33 % - 82 %]) de ceux n'ayant pas pratiqué d'AS lors de leur précédente infection. Il n'y avait pas significativement plus (ni moins) d'élevages choisissant l'abattage sélectif parmi ceux l'ayant déjà utilisé que parmi ceux ayant précédemment procédé à un abattage total (test de Fisher, p = 1) (figure 20).

De plus, on ne constatait pas de différence significative du pourcentage d'abattage sélectif entre les élevages de notre base de données ayant déjà pratiqué un abattage sélectif et les élevages foyers en France en 2014 (64 % d'élevages en abattage sélectif, (Cavalerie *et al.*, 2015)).

### e. Nombre de cas confirmés

Les données d'abattage ont permis de classer les élevages selon le nombre de cas confirmés de tuberculose bovine au cours de l'assainissement. Faute de données disponibles, les cas index n'ont pas été enregistrés dans la base et ne sont donc pas pris en compte dans ces résultats. Un élevage a été exclu des analyses car il présentait des données aberrantes.

Un cas confirmé a été défini comme suit :

<u>Cas confirmé</u>: animal abattu présentant une PCR positive et/ou une culture LNR ayant mis en évidence *M. bovis*, *M. tuberculosis* ou *M. caprae*.

La base de données contenait 68 bovins confirmés infectés sur les 3 286 bovins abattus, sachant que dans les données recueillies, seuls 7 % des résultats d'abattages (présence de lésions, PCR, culture...) étaient enregistrés. Comme pour les résultats aux tests d'ID, l'hypothèse a été faite que les résultats non saisis étaient négatifs.

Ces 68 bovins confirmés appartenaient à 29 élevages différents.

Le nombre de cas confirmés au cours de l'assainissement est présenté dans la figure 21 et dans le tableau 15. La majorité des élevages de l'échantillon n'avaient (à la date limite de recueil des données, donc au 18/01/2017) aucun cas confirmé de tuberculose bovine, à l'exception de leur(s) cas index.

Dans 95 % des foyers ( $IC_{95} = [87 \% - 98 \%]$ ), moins de quatre bovins ont été confirmés infectés de tuberculose bovine (figure 21). Les quatre élevages dans lesquels plus de quatre cas ont été confirmés ne se retrouvent pas dans le tableau 15 et étaient donc des élevages encore en cours d'assainissement au 18/01/2017.

Nombre d'élevages Nombre de cas confirmés pendant l'assainissement (hors cas index)

Figure 21 : Nombre de cas confirmés (en dehors du cas index) pendant l'assainissement dans les élevages ayant engagé un AS (AS et  $AS \rightarrow AT$ ) tous statuts confondus (requalifié ou non) (75 élevages)

Dans la majorité (74 %,  $IC_{95}$  = [57 % - 88 %]) des élevages requalifiés au 18/01/2017 et ayant procédé à l'assainissement par abattage sélectif jusqu'au bout (tableau 15), aucun cas additionnel au cas index n'avait été mis en évidence.

De plus, dans les élevages foyers requalifiés suite à leur assainissement par abattage sélectif, le nombre maximum de cas confirmés infectés était de deux bovins.

Tableau 15 : Nombre de cas confirmés de tuberculose bovine, pendant l'assainissement, dans les élevages requalifiés suite à un assainissement par abattage sélectif

Nombre de cas confirmés dans l'élevage pendant l'assainissement	0	1	2	Total
Nombre d'élevages en AS et requalifiés	26	7	2	35*
Proportion (%)	74	20	6	100
IC <sub>95</sub>	57-88	8-37	0-19	/

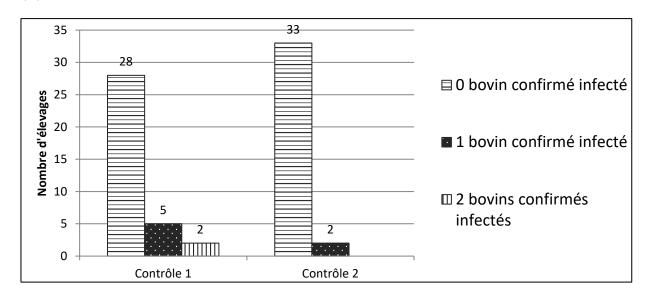
<sup>\*</sup> exclusion d'un élevage aux données aberrantes

AS : abattage sélectif

Parmi les deux élevages de la base de données requalifiés suite à une transition de l'abattage sélectif à l'abattage total, quatre cas ont été confirmés dans l'un et les données d'abattage n'étaient pas disponibles pour l'autre élevage.

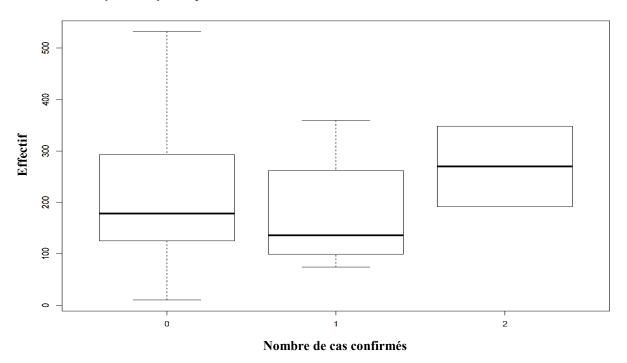
Dans les élevages requalifiés suite à un assainissement en AS, la majorité (55 %, IC<sub>95</sub> = [21 % -86 %]) des cas confirmés étaient mis en évidence suite au premier contrôle d'assainissement (figure 22).

Figure 22 : Répartition des cas confirmés en fonction du rang de contrôle considéré (en nombre de foyers)



La comparaison des effectifs des élevages en fonction du nombre de bovins confirmés infectés n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre la médiane d'effectif des élevages dans lesquels aucun cas additionnel au cas index n'avait été trouvé par rapport à ceux dans lesquels un ou deux cas ont été confirmés en plus (figure 23).

Figure 23 : Effectif des élevages requalifiés suite à un assainissement par AS en fonction du nombre d'animaux confirmés infectés pendant l'assainissement



### Bilan de la typologie des élevages concernés par l'abattage sélectif

- 79 % d'élevages allaitants ;
- Élevages de grande taille (médiane à 127 têtes) ;
- Élevages significativement plus grands que les élevages assainis par abattage total ;
- Significativement plus de foyers découverts pendant les prophylaxies (69 %) que pour les élevages en AT et qu'à l'échelle nationale ;
- L'historique des élevages ne semble pas influencer le choix de la modalité d'assainissement
- Aucun cas confirmé infecté additionnel au(x) cas index dans 74 % des élevages en AS et requalifiés ;
- 55 % des cas confirmés infectés mis en évidence lors du premier contrôle d'assainissement.

# 2. Évaluation de l'efficacité du dispositif d'assainissement par abattage partiel utilisé en France

# a. Approche opérationnelle : respect du protocole sur le terrain

La note de service autorisant l'abattage sélectif sur tout le territoire précise des délais entre les contrôles et des délais d'abattage à respecter. Il semblait donc intéressant de décrire les délais effectifs sur le terrain afin de les comparer à ces délais réglementaires, et d'essayer d'objectiver des différences en termes d'efficacité du protocole entre les élevages pour lesquels les délais respectent la note de service et ceux dont les délais sont hors des intervalles préconisés.

#### i. Intervalles entre les contrôles

# • À l'échelle des élevages

La moyenne de tous les intervalles théoriquement possibles pour chaque contrôle, chaque intervalle étant pondéré par le nombre de bovins testés à l'intervention du contrôle « n+1 » considérée, a été calculée.

Les dates des interventions manquaient pour 13 contrôles de neuf élevages et ces contrôles ont donc étés exclus des calculs.

Le tableau 15 présente les résultats obtenus par ces calculs, dans les élevages de l'échantillon, en fonction de la modalité d'assainissement mise en œuvre. Les moyennes pondérées calculées étaient d'environ quatre mois et demi à cinq mois, ce qui correspond à la limite haute de l'intervalle indiqué dans la note de service qui est de six mois. De plus, les intervalles théoriques maximaux s'élevaient à presque un an, ce qui allonge l'intervalle APDI-requalification.

En revanche, les délais minimaux d'une vingtaine de jours étaient bien inférieurs à la limite basse de 42 jours, fixée pour éviter l'interférence du test ID (désensibilisation).

Tableau 16 : Délais théoriques entre les contrôles calculés à l'échelle des élevages

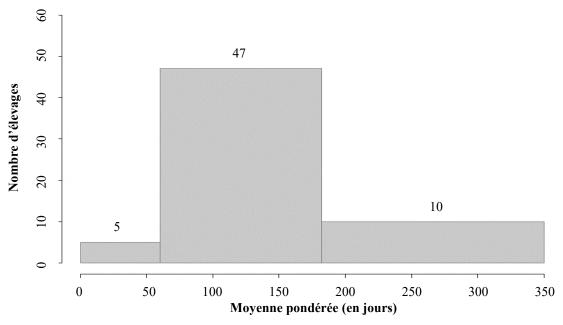
		Modalité d'assainissement			
		AS et	AS	AS->	
		AS->AT		AT	
Modalités de calcul	Nombre d'élevages pris en compte	63	57	6	
	Nombre d'interventions prises en compte	291	241	50	
	Nombre d'intervalles calculés	324	232	92	
Délais théoriques entre les	Minimum	22	22	28	
contrôles (en jours)	Maximum	350	350	348	
	Médiane	102,0	96,0	111,5	
	Moyenne pondérée	136,1	121,9	187,4	

<u>Légende</u>: AS: abattage sélectif, AT: abattage total, AS →AT: élevage ayant débuté un assainissement par abattage sélectif mais ayant interrompu le protocole pour passer en abattage total

La répartition des moyennes pondérées des délais entre les contrôles de chaque abattage est présentée dans la figure 24. Seuls 62 élevages ont été pris en compte, six ont été exclus car le premier contrôle d'assainissement y était toujours en cours au moment de la collecte des données, et les dates d'interventions étaient imprécises ou manquantes pour les huit autres.

Pour la majorité des élevages de l'échantillon, cette moyenne pondérée est contenue dans les normes de la note de service, entre deux mois et six mois (60 à 182 jours) (figure 24).

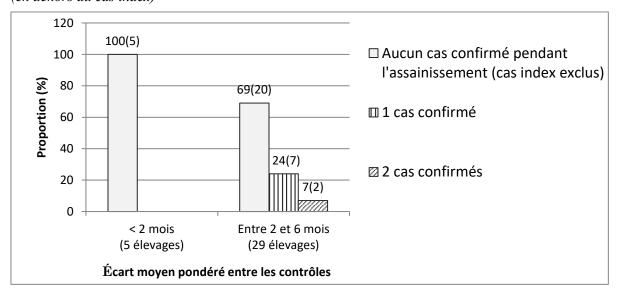
Figure 24 : Répartition des moyennes pondérées des délais entre les contrôles des élevages ayant débuté un abattage sélectif quelque soit leur statut (requalifiés ou non) (en nombre d'élevages)



Pour tenter d'évaluer l'éventuel impact du non-respect des délais entre les contrôles préconisés par la note de service, les élevages ont étés groupés par classe de moyenne pondérée, nombre de cas confirmés dans les élevages et nombre de contrôles nécessaires à la requalification.

La proportion des élevages ayant un écart moyen pondéré entre les contrôles compris entre deux et six mois, et dans lesquels des bovins infectés avaient été mis en évidence durant l'assainissement était plus grande que la proportion d'élevages dont l'écart moyen pondéré était inférieur à deux mois et dans lesquels des bovins infectés avaient été mis en évidence durant l'assainissement (figure 25).

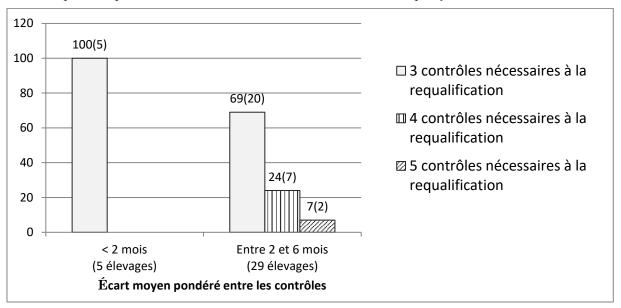
Figure 25 : Proportion (en %) des élevages de chaque classe d'intervalle moyen pondéré entre les contrôles pour lesquels 0, 1 ou 2 cas confirmés ont été mis en évidence au cours de l'assainissement (en dehors du cas index)



Cette différence observée au niveau de l'échantillon n'était toutefois pas significative.

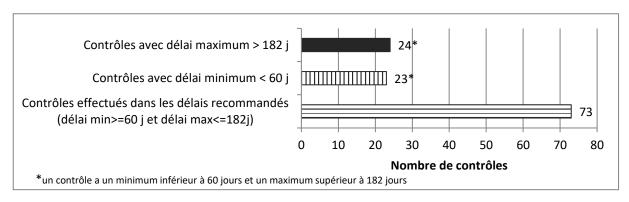
De même, le nombre de contrôles nécessaires à l'assainissement et à la requalification, n'est pas significativement différent entre les élevages ayant un écart moyen pondéré entre les contrôles dans les délais préconisés par la note de service et ceux ayant un écart moyen pondéré inférieur à deux mois (figure 26).

Figure 26 : Proportion (en %) des élevages de chaque classe d'intervalle moyen pondéré entre les contrôles pour lesquels 3, 4 ou 5 contrôles ont été nécessaires à la requalification



Afin d'estimer un peu mieux le respect des intervalles entre les contrôles sur le terrain grâce aux données disponibles, le nombre de contrôles réellement effectués dans les délais a été calculé à l'aide des intervalles théoriques maximaux et minimaux (figure 27).

Figure 27 : Nombre de contrôles effectivement réalisés dans les délais préconisés, ou dont l'intervalle minimal ou maximal théorique calculé n'appartient pas à la fourchette recommandée, dans les élevages assainis par AS de l'échantillon (120 contrôles)



Dans les élevages en AS, **61** % des contrôles ont effectivement été réalisés dans le **respect des délais** inter contrôles recommandés puisque leur délai minimal théorique était supérieur à 60 jours et leur délai théorique maximal inférieur à 182 jours (six mois).

Les 20 % de contrôles avec un délai maximal théorique supérieur à 6 mois avaient par ailleurs un délai minimal supérieur à 60 jours.

D'autre part, **81** % des contrôles réalisés dans les foyers assainis par AS **respectaient le délai minimal** recommandé entre les contrôles évitant ainsi la diminution de la réponse allergique. Il restait donc 19 % des contrôles pour lesquels le réel respect de cet intervalle minimal entre les contrôles sur le terrain est incertain.

De même que précédemment, les 35 élevages assainis par AS et requalifiés ont été classés selon les délais minimum et maximum calculés pour l'ensemble de leurs contrôles pour essayer d'estimer l'impact sanitaire du non-respect de ces délais entre les contrôles.

Ainsi, pour 75 % des 16 élevages dans lesquels les délais entre les contrôles avaient été respectés, aucun cas additionnel au cas index n'avait été mis en évidence, contre 69 % des 13 élevages dont les délais minimum calculés étaient inférieurs à deux mois. Cette différence n'est pas significative.

De plus, plus de trois contrôles (quatre ou cinq) ont été nécessaires à l'assainissement dans 25 % des élevages dans lesquels les intervalles entre les contrôles avaient étés respectés et dans 31 % des élevages dont l'intervalle minimum théorique était inférieur à deux mois.

#### • À l'échelle des bovins

Afin d'essayer de compléter l'estimation du respect de l'intervalle entre les contrôles, les intervalles entre contrôles ont été calculés à l'échelle des bovins grâce aux résultats enregistrés des tests ID et  $IFN_{\gamma}$ . Le tableau 17 présente le nombre de tests enregistrés qui ont été réalisés en respectant les délais recommandés entre les tests. Parmi les tests dont les résultats ont été saisis dans les bases de données fournies par les DDPP, 57 % avaient été réalisés en respectant les délais recommandés entre deux tests successifs et 17 % ont été réalisés trop tôt après le test précédent.

Tableau 17 : Respect des délais inter-contrôle à l'échelle des bovins, <u>pour les tests dont les résultats</u> ont été enregistrés dans les bases de données recueillies

	AS et AS->AT	
Écart avec le test précédent	Nombre de tests	%
60 j ≤ écart ≤182 j	4 478	57,0
< 60 j	1 322	17,0
> 182 j	2 051	26,1
Total	7 851	100

<u>Légende</u>: AS: abattage sélectif; AS->AT: élevage ayant débuté un assainissement par abattage sélectif mais ayant interrompu le protocole pour passer en abattage total

Sur le terrain, dans les départements de notre échantillon, certains animaux sont donc effectivement re-testés trop tôt : le sous-groupe d'élevages avec des intervalles minimaux théoriques inférieurs à 60 jours n'est donc pas uniquement un artéfact lié à la méthode de calcul des délais inter contrôle à l'échelle des troupeaux.

L'intervalle minimal constaté entre deux tests était de 19 jours et l'intervalle maximal de 617 jours soit un an et huit mois.

#### ii. Abattages : délais et animaux abattus

La note de service prévoit l'abattage sous dix jours de tous les animaux présentant un résultat non négatif à l'un des deux tests (ID positive ou douteuse ou  $IFN_{\gamma}$  non conclusif (NC) ou positif). Dans les 76 élevages ayant entamé une procédure d'AS, 1 669 bovins avaient au moins un résultat non négatif à l'un des deux tests, soit 13,56 % des animaux. La gestion de ces bovins est présentée dans le tableau 18.

Tableau 18 : Gestion des bovins non négatifs dans les 76 élevages de la base de données ayant entamé un assainissement par AS

Bovins à 1	ésultats non négatifs pendant l'APDI	Nombre de bovins	%
Jamais abattus	S	730	43,7
Abattus	Abattu pendant l'APDI	878	52,6
	Abattu après la requalification	34	2,0
	Date de requalification de l'élevage correspondant inconnue	27	1,6
	Total des abattus	939	56,3
Total		1669	100,0

### • Délais d'abattage des animaux à résultats non négatifs

Les bovins des élevages dont la date de requalification de l'élevage était inconnue (1,6 % des bovins à résultats non négatifs) ont étés exclus des analyses suivantes puisqu'il était impossible de s'assurer qu'ils avaient été abattus pendant l'APDI. Les calculs de délai d'abattage ont donc porté sur les 878 bovins non négatifs abattus pendant que leur élevage était sous APDI.

Le tableau 19 compare les délais d'abattage des animaux positifs avec ceux des animaux ayant obtenu un résultat douteux ou non conclusif. Les **trois quarts** des animaux à résultat non négatif effectivement abattus, l'ont été dans des **délais supérieurs au délai de dix jours** préconisé par la note de service.

La moitié des animaux ont été abattus plus de 30 jours après leur premier résultat non négatif et un quart d'entre eux plus de trois mois (et jusqu'à un an et huit mois) après (tableau 19).

La médiane des délais d'abattage des animaux avec un premier test non négatif positif (ID positif et/ou IFN<sub> $\gamma$ </sub> positif) était significativement plus faible que celle des bovins avec un premier test non négatif (douteux ou non conclusif) (test de Wilcoxon, p = 9,902\*10<sup>--7</sup>) (tableau 19).

Tableau 19 : Délai d'abattage des bovins à résultats non négatifs à l'un des deux tests (à partir de la date du test à résultat non négatif)

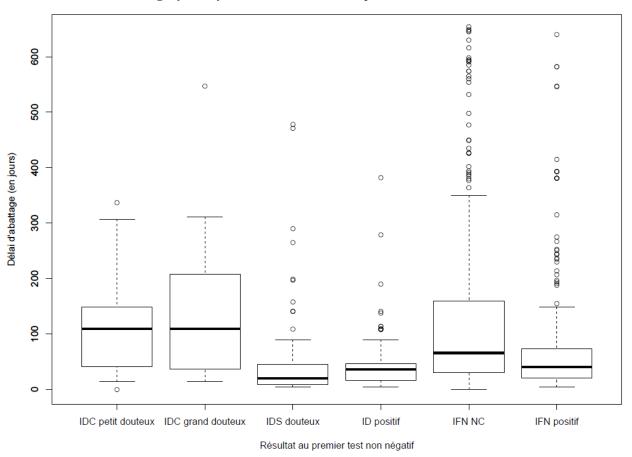
		Résultat au premier test à résultat non négatif					
		Tous confondus (NC, douteux, positifs)	Douteux ou NC seuls	Positifs seuls			
	Minimum	5,0	5,0	5,0			
Délai d'abattage	1 er quartile	22,0	24,0	19,0			
(en jours)	Médiane	47,0	59,0	37,0			
(objectif NS < 10	Moyenne	101,6	116,7	75,5			
jours)	3 <sup>eme</sup> quartile	117,0	150,5	75,0			
	Maximum	654,0	654,0	640,0			
Nombre d'animaux pris en compte		858	543	315			
Nombre d'animaux exclus (date du test manquante)		20	13	7			

<u>Légende</u>: NS: note de service; NC: non conclusif

Les bovins avec des résultats positifs aux tests étaient en général abattus plus rapidement que ceux présentant un résultat non conclusif ou douteux.

L'influence du résultat à ce premier test non négatif sur le délai d'abattage est visible sur la figure 28.

Figure 28 : Délai d'abattage des bovins à résultats non négatifs à partir de la date de leur premier test à résultat non négatif et en fonction du résultat à ce premier test



Remarque: La Côte-d'Or utilise des IDC pour les contrôles au lieu des IDS prévus dans la note de service, ce qui explique l'existence des trois catégories « douteux » (pour l'IDS), « petit douteux » et « grand douteux » pour l'IDC.

Les délais d'abattages étaient moins importants pour les animaux présentant des résultats positifs à l'un des deux tests ainsi que pour ceux présentant un résultat douteux en IDS, que pour les animaux présentant des résultats petit ou grand douteux en IDC ou non conclusif en IFN<sub> $\gamma$ </sub>.

Pour essayer d'évaluer l'impact sanitaire des délais d'abattage, le nombre de bovins confirmés infectés pendant l'assainissement dans les élevages assainis par AS et requalifiés a été étudié en fonction de la moyenne des délais d'abattage des bovins non négatifs dans les élevages (figure 29) ainsi que le nombre de contrôles nécessaires à la requalification (figure 30).

La proportion d'élevages dans lesquels au moins un bovin avait été confirmé infecté (en plus du cas index) dans le groupe de foyers dont la moyenne du délai d'abattage de leurs animaux à résultats non négatifs était inférieure à trois mois n'était pas significativement différente de celle des foyers dont la moyenne du délai d'abattage était supérieure à trois mois.

Figure 29 : Diagramme du nombre de bovins confirmés infectés pendant l'assainissement dans les élevages en AS et requalifiés, en fonction du délai moyen d'abattage de leurs animaux à résultats non négatifs (proportion (en %) des élevages foyers)

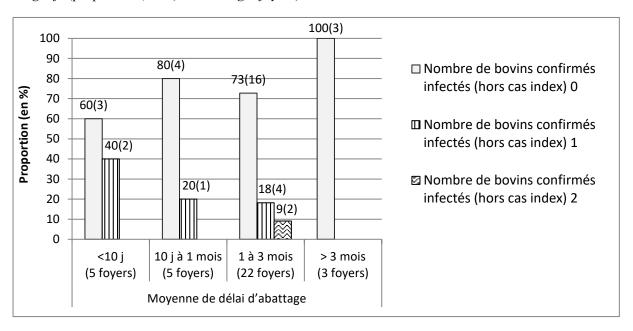
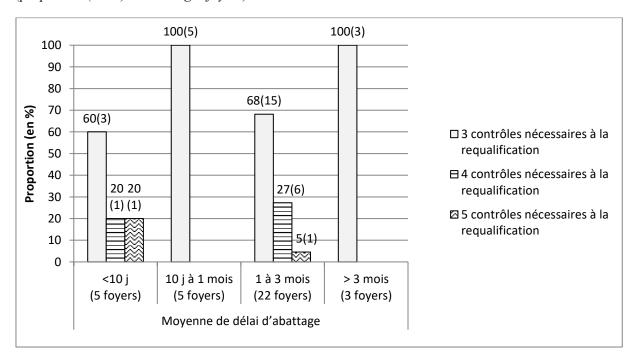


Figure 30 : Diagramme du nombre de contrôles nécessaires à la requalification dans les élevages en AS et requalifiés en fonction du délai moyen d'abattage de leurs animaux à résultats non négatifs (proportion (en %) des élevages foyers)



Il n'y avait pas de différence significative de proportion d'élevages dont la requalification a nécessité plus de trois contrôles entre le groupe de foyers dont la moyenne du délai d'abattage des animaux à résultats non négatifs était inférieure à trois mois et celui des foyers dont la moyenne du délai d'abattage était supérieure à trois mois.

#### • Profil des animaux à résultats non négatifs mais non abattus

Afin d'estimer l'éventuel impact sanitaire de ces animaux à résultats non négatifs mais non abattus, leurs profils de résultats aux tests ont été étudiés. Les bovins des deux élevages pour lesquels la date de requalification était inconnue ont été exclus. Seuls les animaux des élevages assainis par AS et requalifiés ont été pris en compte, soit 274 bovins à résultats non négatifs non abattus pendant la période d'APDI de l'élevage parmi 531 bovins à résultats non négatifs dans 33 élevages. Dans ces élevages, 51,6 % des animaux à résultats non négatifs n'ont donc pas été abattus pendant l'APDI. Parmi ces animaux, 1,5 % étaient positifs en ID, 6,6 % étaient positifs en IFN $_{\gamma}$  et 83,5 % étaient uniquement non conclusifs (NC) en IFN $_{\gamma}$  (tableau 20).

Tableau 20 : Profil des animaux non négatifs et non abattus lors de leur premier contrôle non négatif

			Ininterprétables	Non conclusif	Positif	Total
	Négatif	-	0	229	18	247
	Non négatif	2	0	0	0	2
ID	Petit douteux	5	0	0	2	7
ID	Grand douteux	3	0	0	0	3
	Douteux	11	0	0	0	11
	Positif	2	1	1	0	4
]	Total Total	23	1	230	20	274

Légende : IFNy : test de dosage de l'interféron gamma ; ID : test d'intradermotuberculination.

Remarque: Dans ce tableau, les non négatifs sont des animaux ayant obtenu un résultat non négatif à l'ID mais pour lesquels la nature de ce résultat (douteux ou positif) n'était pas renseigné dans les données recueillies.

Concernant les résultats à l'ID, les « petit douteux » et « grand douteux » sont des animaux de Côted'Or, département dans lequel l'IDC est utilisée à la place de l'IDS.

L'évolution de ces animaux aux contrôles suivants est présentée dans le paragraphe III.2.b qui traite du profil des animaux épargnés.

#### iii. Les résultats ininterprétables en IFN<sub>y</sub>

Dans les résultats précédents, les résultats ininterprétables en IFN $_{\gamma}$  n'ont pas été considérés comme des résultats non négatifs puisque ce résultat est la traduction d'un problème technique au cours de la réalisation de l'analyse (qualité du prélèvement) qui n'a, en principe, aucun lien avec le statut infectieux de l'animal vis-à-vis de la tuberculose bovine. Lorsqu'au moment d'un contrôle d'assainissement, le résultat d'un bovin au test IFN $_{\gamma}$  est « ininterprétable », ce bovin doit être prélevé à nouveau et un second test IFN $_{\gamma}$  doit être réalisé et comptabilisé pour ce même contrôle. Or 639 résultats ininterprétables ont été enregistrés dans la base de données soit 5,3 % des tests enregistrés dans les bases de données des DDPP ou 2,8 % des tests IFN $_{\gamma}$  a priori réalisés si l'on fait l'hypothèse que tous les animaux de plus de six mois sont testés (sauf en Côte-d'Or où seuls les animaux de plus d'un an sont testés en IFN $_{\gamma}$ ).

Sur ces 639 bovins avec un résultat ininterprétable, un deuxième test pour le même rang de contrôle n'a été enregistré que pour 33 d'entre eux soit pour seulement 5,2 %. Les données manquantes ne permettent pas de savoir si les autres animaux n'ont réellement pas été testés une seconde fois ou s'ils l'ont été mais que les résultats négatifs n'ont pas étés enregistrés dans les bases de données récupérées.

### Bilan de l'approche opérationnelle

#### Intervalle entre les contrôles

Estimation approximative du respect du délai entre les contrôles

Pour la majorité des élevages de l'échantillon, la moyenne pondérée calculée des intervalles entre les contrôles est contenue dans les normes de la note de service, entre deux mois et six mois.

Il n'y avait pas de différence significative du nombre de cas confirmés infecté ni du nombre de contrôles nécessaire à la requalification entre les élevages pour lesquels cette moyenne pondérée est supérieure à deux mois et ceux pour lesquels elle est inférieure à deux mois.

Parmi les tests réalisés dans les foyers assainis par AS et enregistrés dans la base de données, 81 % respectaient le délai minimal recommandé entre les contrôles de deux mois.

#### **Abattages**

les trois quarts des animaux à résultat non négatifs effectivement abattus, l'ont été dans des délais supérieurs au délai de dix jours préconisé par la note de service. La moitié des animaux ont été abattus plus de 30 jours après leur premier résultat non négatif et un quart d'entre eux plus de trois mois

Les délais d'abattages étaient moins importants pour les animaux présentant des résultats positifs à l'un des deux tests ainsi que pour ceux présentant un résultat douteux en IDS, que pour les animaux présentant des résultats petit ou grand douteux en IDC ou non conclusif en IFN<sub>y</sub>.

Il n'y avait pas de différence significative du nombre de cas confirmés infectés ni du nombre de contrôles nécessaires à la requalification entre les élevages avec un délai moyen d'abattage inférieur à trois mois et ceux pour lesquels ce délai était supérieur à trois mois.

Parmi les animaux à résultats non négatifs, 51,6 % n'ont pas été abattus pendant l'APDI. Parmi ces animaux, 1,5 % étaient positifs en ID, 6,6 % étaient positifs en IFN et 83,5 % étaient uniquement non conclusifs (NC) en IFN $_{\gamma}$ .

#### Résultats ininterprétables en IFN<sub>y</sub>

Parmi les tests IFN<sub>y</sub> réalisés, 2,8 % ont présenté des résultats ininterprétables.

#### b. Profil des animaux épargnés

Pour l'étude du profil des animaux épargnés, seuls les bovins des élevages assainis par AS et requalifiés ont été pris en compte. Les 123 bovins des deux élevages pour lesquels la date de requalification était inconnue ont étés exclus. Ainsi, parmi les 3 727 bovins de 33 élevages assainis par AS et requalifiés, le **profil des 2942 animaux épargnés** (soit 78,9 % des animaux) a été étudié.

NB : Animal épargné : animal pour lequel aucune date de mort ou d'abattage n'était enregistrée ou dont la date d'abattage était postérieure à la levée de l'APDI dans son élevage

La majorité de ces animaux étaient de race allaitante et 87,9 % d'entre eux étaient des femelles. La médiane d'âge au moment de l'APDI était de deux ans et 11 mois (avec un minimum à zéro jour et un maximum à 17 ans et quatre mois) elle était significativement plus élevée que celle des bovins abattus des mêmes élevages qui étaient de deux ans et cinq mois (test de Wilcoxon, p=1,165.10<sup>-4</sup>).

Pour chaque contrôle, le profil au contrôle suivant des animaux épargnés est présenté dans le tableau 21 et le tableau 22.

Remarque: Dans tous les tableaux de ce paragraphe, les « non négatifs » sont des animaux ayant obtenu un résultat non négatif à l'ID mais pour lesquels la nature de ce résultat (douteux ou positif) n'était pas renseigné dans les données recueillies. Concernant les résultats à l'ID, les « petit douteux » et « grand douteux » étaient des animaux de Côte-d'Or, département dans lequel l'IDC est utilisée à la place de l'IDS.

Parmi les animaux épargnés suite au premier contrôle (soit 85,0 % des animaux), 87,0 % des animaux étaient négatifs aux deux tests (ID et  $IFN_{\gamma}$ ) lors du deuxième contrôle, seuls 0,3 % présentaient un résultat positif en ID et 1,5 % un résultat positif en IFN (tableau 21).

Tableau 21 : Profil au second contrôle des animaux qui ont été épargnés\* au premier contrôle

			Résultat	IFN <sub>γ</sub> 2			
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total
	Non testé	18	-	-	-	-	18
	Négatif	35	2756	138	47	135	3111
Résultat ID2	Petit douteux	0	5	0	1	1	7
	Grand douteux	0	1	0	0	0	1
	Douteux	0	20	0	0	1	21
	Non négatif	0	0	0	0		0
	Positif	0	6	4	0	1	11
	Total	63	2788	142	48	138	3169

<sup>\*</sup>animaux non abattus suite au contrôle 1 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages

<u>Légende</u>: IFNy 2: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au deuxième contrôle; ID2: test d'intradermotuberculination réalisé au deuxième contrôle. Au troisième contrôle, le pourcentage d'animaux épargnés présentant des résultats positifs diminuait puisqu'aucun animal n'avait présenté de résultat positif à l'ID au troisième contrôle et seulement 1,0 % étaient positifs au test de dosage de l'interféron gamma (tableau 22).

Les animaux épargnés suite au troisième contrôle appartenant à des élevages non requalifiés suite au troisième contrôle et âgés de plus de six mois (613 bovins) étaient tous négatifs à l'ID au moment du quatrième contrôle et non testés en IFN (sauf un bovin à résultat ininterprétable à l'IFN $_{\gamma}$ ).

Tableau 22 : Profil au troisième contrôle des animaux qui ont été épargnés\* au deuxième contrôle

	Résultat IFN,3						
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total
	Non testé	2	-	-	-	-	2
	Négatif	450	2440	68	28	25	3011
Résultat ID3	Petit douteux	0	2	0	1	0	3
	Grand douteux	0	2	0	0	0	2
	Douteux	1	0	2	0	0	3
	Non négatif	0	0	0	0	0	0
	Positif	0	0	0	0	0	0
	Total	453	2444	70	29	25	3021

<sup>\*</sup>Animaux non abattus suite au contrôle 2 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages considérés

<u>Légende</u>: IFNγ 3: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au troisième contrôle ; ID3 : test d'intradermotuberculination réalisé au troisième contrôle.

Remarque: Les animaux non testés sont ceux âgés de moins de six mois au moment du contrôle. Les animaux testés en ID mais non testé en IFN $_\gamma$  soit appartenaient à un élevage de Côte d'Or et ont moins d'un an, soit, pour le troisième contrôle, appartenaient à un élevage pour lequel le troisième contrôle était le dernier avant la requalification.

Mais parmi les animaux épargnés, deux sous-groupes étaient à distinguer : les animaux épargnés conformément à la NS (c'est-à-dire les animaux avec des résultats négatifs aux tests et ceux non abattus alors qu'ils avaient obtenu des résultats de test non négatifs (ii). Dans un second temps, leur profil de résultats aux tests à chaque contrôle a donc été étudié.

### ⇒ Pour les animaux épargnés conformément à la NS

Parmi les animaux épargnés suite au premier contrôle, 87,9 % des animaux étaient négatifs aux deux tests (ID et IFN $_{\gamma}$ ) lors du deuxième contrôle, seuls 0,3 % présentaient un résultat positif en ID et 1,3 % un résultat positif en IFN $_{\gamma}$  (tableau 23).

Tableau 23 : Profil au deuxième contrôle des animaux qui ont été épargnés\* au premier contrôle car leurs résultats étaient négatifs (et/ou ininterprétables) au premier contrôle

	Résultat IFN <sub>2</sub> 2							
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total	
	Non testé	17	0	0	0	0	17	
	Négatif	33	2646	107	37	133	2956	
Résultat	Petit douteux	0	5	0	1	1	7	
Kesuuai ID2	Grand douteux	0	1	0	0	0	1	
1102	Douteux	0	19	0	0	1	20	
	Non négatif	0	0	0	0		0	
	Positif	0	5	4	0	1	10	
	Total	50	2676	111	38	136	3011	

<sup>\*</sup>Animaux non abattus suite au contrôle 1 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages.

<u>Légende</u>: IFNγ 2: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au deuxième contrôle ; ID2 : test d'intradermotuberculination réalisé au deuxième contrôle.

Au troisième contrôle, le pourcentage d'animaux épargnés présentant des résultats positifs diminuait puisqu'aucun animal n'avait présenté de résultat positif à l'ID au troisième contrôle et seulement 0,7 % étaient positifs au test de dosage de l'interféron gamma (tableau 24).

Tableau 24 : Profil au troisième contrôle des animaux qui ont été épargnés\* au contrôle 2 car leurs résultats étaient négatifs (et/ou ininterprétables) aux deux premiers contrôles

	Résultat IFN <sub>2</sub> 3						
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total
	Non testé	2	0	0	0	0	2
	Négatif	435	2247	47	19	19	2767
Résultat ID3	Petit douteux	0	1	0	0	0	1
	Grand douteux	0	2	0	0	0	2
	Douteux	1	0	1	0	0	2
	Non négatif	0	0	0	0	0	0
	Positif	0	0	0	0	0	0
	Total	438	2250	48	19	19	2774

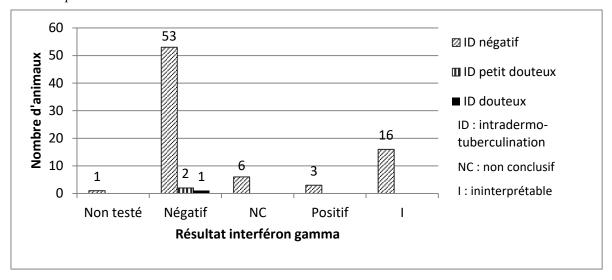
<sup>\*</sup>Animaux non abattus suite au contrôle 2 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages considérés

<u>Légende</u>: IFNγ 3: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au troisième contrôle ; ID3 : test d'intradermotuberculination réalisé au troisième contrôle.

Les animaux épargnés suite au troisième contrôle et testés au quatrième contrôle étaient tous négatifs à l'ID et non testés en  $IFN_{\gamma}$  (sauf un bovin ayant obtenu un résultat ininterprétable à l' $IFN_{\gamma}$ ). Aucun des élevages pris en compte ici n'a nécessité plus de quatre contrôles pour obtenir sa requalification.

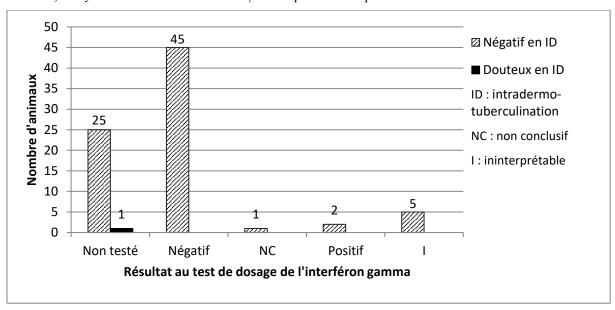
Parmi ces animaux épargnés, certains ayant présenté des résultats ininterprétables au test de dosage de l'interféron gamma n'ont pas été testés à nouveau pour le contrôle correspondant. Leurs résultats aux contrôles suivants semblaient intéressants à observer pour essayer d'approcher l'impact sanitaire qu'avait pu avoir cette lacune ; ils sont représentés sur la figure 31 et sur la figure 32.

Figure 31 : Profil au deuxième contrôle des 82 animaux épargnés ininterprétables en  $IFN_{\gamma}$  et négatifs en ID au premier contrôle



Au deuxième contrôle, 12 de ces animaux avaient un résultat non négatif à l'un des deux tests soit 15 % d'entre eux . D'autre part, 19 % des tests  $IFN_{\gamma}$  étaient à nouveau ininterprétables et n'ont pas été refaits. Les animaux à résultat positif en  $IFN_{\gamma}$  (4 % ) ou douteux en ID (4 %) ont étés abattus suite à ce contrôle. Aucun de ces animaux n'a réagi positivement à l'ID.

Figure 32 : Profil au troisième contrôle des 79 animaux épargnés (non abattus au moment du troisième contrôle) et ayant obtenu un résultat  $IFN_y$  ininterprétable au premier contrôle



Tous les animaux ayant obtenu des résultats non négatifs au troisième contrôle ont été abattus (sauf trois des animaux au résultat ininterprétable en  $IFN_{\nu}$ ), soit dix animaux.

Au quatrième contrôle, tous les animaux restants et appartenant à des élevages non requalifiés après le troisième contrôle (11 animaux) étaient négatifs en IDC.

#### ⇒ Pour les animaux épargnés alors qu'ils avaient présenté au moins un résultat non négatif

Parmi les animaux épargnés suite au premier contrôle alors qu'ils présentaient au moins un des deux tests non négatif, 70 % des animaux étaient négatifs aux deux tests (ID et  $IFN_{\gamma}$ ) lors du deuxième contrôle, 1 % présentaient un résultat positif en ID et 6 % un résultat positif en  $IFN_{\gamma}$  (tableau 25).

Tableau 25 : Profil au second contrôle des animaux qui ont été épargnés\* alors qu'ils étaient non négatifs au premier contrôle

			Résulta	t IFN <sub>y</sub> 2			
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total
	Non testé	0	0	0	0	0	0
	Négatif	2	111	31	10	2	156
D' 4	Petit douteux	0	0	0	0	0	
Résultat ID2	Grand douteux	0	0	0	0	0	
ID2	Douteux	0	1	0	0	0	1
	Non négatif	0	0	0	0	0	
	Positif	0	1	0	0	0	1
	Total	2	113	31	10	2	158

<sup>\*</sup>Animaux non abattus suite au contrôle 1 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages considérés

<u>Légende</u>: IFNy 2: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au deuxième contrôle ; ID2 : test d'intradermotuberculination réalisé au deuxième contrôle.

Au troisième contrôle, le pourcentage d'animaux épargnés présentant des résultats positifs diminuait puisqu'aucun animal n'avait présenté de résultat positif à l'ID au troisième contrôle (IC<sub>95</sub> = [0 % - 2 %]) et seulement 4 % (IC<sub>95</sub> = [2 % - 7 %]) étaient positifs au test de dosage de l'interféron gamma (tableau 26).

Tableau 26 : Profil au troisième contrôle des animaux qui ont été épargnés\* alors qu'ils étaient non négatifs au premier et / ou au second contrôle

			Résultat	IFN <sub>7</sub> 3			
		Non testé	Négatif	NC	Positif	I	Total
	Non testé	0	0	0	0	0	0
	Négatif	20	188	21	9	6	244
	Petit douteux	0	1	0	1	0	2
Résultat ID3	Grand douteux	0	0	0	0	0	0
	Douteux	0	0	1	0	0	1
	Non négatif	0	0	0	0	0	0
	Positif	0	0	0	0	0	0
	Total	20	189	22	10	6	247

<sup>\*</sup>Animaux non abattus suite au contrôle 2 sur l'ensemble des animaux présents à l'APDI dans les 33 élevages

<u>Légende</u>: IFNy 3: test de dosage de l'interféron gamma réalisé au troisième contrôle; ID3: test d'intradermotuberculination réalisé au troisième contrôle.

La figure 33 présente le devenir des 39 de ces animaux qui étaient non négatifs au troisième contrôle.

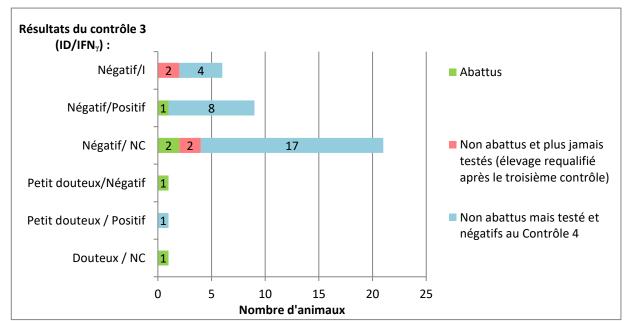


Figure 33 : Devenir des animaux non négatifs au troisième contrôle alors qu'ils étaient non négatifs au premier contrôle et / ou au second contrôle

Parmi ces animaux non négatifs au troisième contrôle (C3) alors qu'ils étaient non négatifs au premier contrôle (C1) et/ou au second contrôle (C2), quatre bovins n'ont été ni abattus ni testés (figure 33). Ces quatre animaux ont été abattus environ un mois après la date de requalification de leur élevage.

Au quatrième contrôle, tous les animaux non négatifs au C1 et/ou au C2 et/ou au C3, non abattus au moment du C4 et appartenant à des élevages non requalifiés après le troisième contrôle (137 animaux) étaient négatifs en IDC. Les 75 animaux provenant d'élevages ayant subi un cinquième contrôle étaient également négatifs en IFN $_{\gamma}$  au C4. Tous les animaux qui étaient non négatifs au C3 ont été testés en IDC lors d'un quatrième contrôle et s'étaient négativés.

Les 75 animaux non négatifs en C1 et/ou C2 et/ou C3 et appartenant à des élevages ayant nécessité cinq contrôles d'assainissement, étaient tous négatifs en IDC au moment du C5.

#### Bilan du profil des animaux épargnés

- Parmi les 3 727 bovins de 33 élevages assainis par AS et requalifiés, **2 942 animaux ont étés épargnés** (soit 78,9 % des animaux);
- La majorité de ces animaux étaient des femelles de race allaitante.
- Ces animaux sont à distinguer en deux sous-groupes : les animaux épargnés conformément à la note de service et ceux non abattus mais ayant présenté au moins un résultat non négatif à l'un des deux tests au cours de l'assainissement
- <u>Pour les animaux épargnés conformément à la note de service</u>: dès le deuxième contrôle, la majorité des animaux (87,9 %) étaient négatifs aux deux tests, une faible proportion (1,6 %) étaient toutefois positifs à l'un des deux tests; cette proportion diminuait au troisième contrôle et s'annulait au quatrième.
- Parmi les animaux présentant un résultat ininterprétable à l' $IFN_{\gamma}$  et n'étant pas re-testés pour le contrôle correspondant, la majorité était négatif aux contrôles suivants. Les animaux obtenant des résultats non négatifs étaient abattus.
- Pour les animaux à résultats non négatifs mais non abattus (majoritairement des animaux aux résultats ID négatif et IFN<sub>γ</sub> non conclusif mais comprenant aussi quelques animaux au résultat positif): tous ces animaux finissaient par se négativer sauf quatre bovins qui n'ont plus été retestés suite à leur résultat non négatif mais qui ont été abattus un mois après la requalification de l'élevage.

#### c. Efficacité du dispositif d'abattage partiel

#### iii. Approche de la sensibilité et de la spécificité du dispositif

Le gain en sensibilité permis par chacun des tests est présenté dans le tableau 27. Parmi les animaux finalement confirmés infectés par PCR et/ou par culture bactériologique, 33 % ( $IC_{95} = [20 \% - 45 \%]$ ) ont été détectés uniquement par le test de dosage de l'interféron gamma, inversement, 5 % ( $IC_{95} = [1 \% - 15 \%]$ ) des animaux confirmés infectés l'ont été uniquement grâce au test de l'ID. On met ici en évidence un gain en sensibilité permis par l'utilisation des deux tests en parallèle : ces deux tests ne diagnostiquent pas exactement les mêmes animaux.

Tableau 27 : Gain en sensibilité apporté par l'utilisation en parallèle des tests ID et IFN,

	Plus-value lié	e à l'IFN <sub>γ</sub> :	Plus-value liée à l'IDC :		
	% d'animaux uniquem		% d'animaux uniquement ID+ parmi les		
	animaux abattus et posi	itifs en culture et/ou	animaux abattus et pos	sitifs en culture et/ou	
	en PC	CR	en Po	CR	
Dénominateur	Animaux positif	s en PCR et/ou en cul	ture (et ayant des résultat	ts IFN <sub>γ</sub> et IDC)	
Denominateur	57 animaux				
	un résultat positif	un résultat non	un résultat positif	un résultat non	
Numérateur :	en IFN <sub>γ</sub> et un résultat	négatif à l'IFN <sub>γ</sub> et	en ID et un résultat	négatif à l'ID et un	
animaux	non positif (négatif	un résultat négatif	non positif (négatif	résultat négatif à	
ayant	ou NC ou I) à l'ID :	à l'ID :	ou NC ou I) en IFN $_{\gamma}$ :	$1'IFN_{\gamma}$ :	
	13 animaux	18 animaux	7 animaux	3 animaux	
Proportion	23 %	32 %	12 %	5 %	
$IC_{95}$	13-36	20-45	5-24	1-15	

<u>Légende</u>: I = ininterprétable; NC = non conclusif

Une approche de l'impact des deux tests sur la spécificité est présentée dans le tableau 28. Parmi les animaux abattus et testés PCR et culture et qui n'ont pas été confirmés infectés de tuberculose bovine, 19,1 % (IC<sub>95</sub> = [16,8 % - 21,5 %]) ont probablement été faussement diagnostiqués par le test IFN<sub> $\gamma$ </sub> uniquement et 6,0 % (IC<sub>95</sub> = [4,6 % - 7,5 %]) par le test ID. Les deux tests ne génèrent donc pas les mêmes faux positifs.

Tableau 28 : Impact sur la spécificité du protocole de l'utilisation des deux tests en parallèle

	Impact de	l'IFN <sub>γ</sub> :	Impact de l'IDC :		
	% d'animaux uniquem		% d'animaux uniquement ID+ parmi les		
	animaux abattus et né	-	animaux abattus et né	_	
( <del></del>	en PC	CR	en PC	CR	
Dénominateur	Animaux négatif	s en PCR et en cultur	e (et ayant des résultats l	$FN_{\gamma}$ et IDC) :	
	1091 animaux				
Numérateur :	un résultat positif	un résultat non	un résultat positif	un résultat non	
animaux	en IFN <sub>γ</sub> et un résultat	négatif à l'IFN <sub>γ</sub> et	en ID et un résultat	négatif à l'ID et	
ayant	non positif (négatif	un résultat négatif	non positif (négatif	un résultat négatif	
Ž	ou NC ou I) à l'ID :	à l'ID :	ou NC ou I) en IFN $_{\gamma}$ :	à l'IFN <sub>γ</sub> :	
	68 animaux 208 animaux		41 animaux	65 animaux	
Pourcentage	6,2 %	19,1 %	3,8 %	6,0 %	
IC <sub>95</sub>	4,9-7,8	16,8-21,5	2,7-5,1	4,6-7,5	

<u>Légende</u>: I = ininterprétable; NC = non conclusif

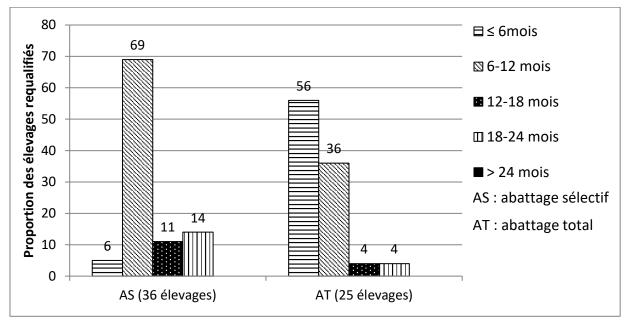
#### iv. Requalification des élevages

Un des écueils de l'abattage sélectif par rapport à l'abattage total semble être le temps plus important nécessaire pour mettre en place ce type d'assainissement.

Les délais de requalification des élevages requalifiés en fonction de leur modalité d'assainissement sont représentés dans la figure 34 : 69 % des élevages en AS et requalifiés avaient une durée de requalification comprise entre six et douze mois contre 34 % des élevages des mêmes départements assainis par AT (figure 34).

La durée médiane de l'APDI était de 278 jours pour les 36 élevages assainis par AS et requalifiés et de 172 jours pour les 25 élevages en AT. Ces deux médianes étaient significativement différentes (test de Wilcoxon, p = 0,004). La durée d'APDI était donc significativement plus longue dans les élevages en AS.

Figure 34 : Répartition des délais de requalification des élevages requalifiés selon leur modalité d'abattage (proportion (en %) des élevages requalifiés)



En moyenne (sur 36 élevages), 3,3 contrôles ont été nécessaires à la requalification des élevages en AS ce qui était cohérent avec les délais de requalification observés. Seuls trois contrôles d'assainissement ont été nécessaires pour 75 % de ces élevages. Pour 19 % d'entre eux quatre contrôles ont été nécessaires et seulement 6 % en ont subi cinq.

La taille des troupeaux ne semblait pas influer sur la durée de l'APDI. La médiane des effectifs des élevages en AS requalifiés en moins de 12 mois (82 animaux) n'était pas significativement différente (Wilcoxon, p = 0,337) de celle des élevages en AS requalifiés en plus de 12 mois (116 animaux).

Pour les élevages qui n'étaient pas encore requalifiés au moment du recueil des données, la durée depuis laquelle ils étaient sous APDI est présentée dans la figure 35.

20 ⊟ ≤ 6mois 18 18 16 Nombre d'élevages 14 ■ 12-18 mois 12 10 ■ 18-24 mois 8 6 ■ > 24 mois 4 4 AS: abattage sélectif 2 2 AT: abattage total 0 AS (34 élevages) AS→AT (6 élevages) Temps passé sous APDI au 18/01/2017

Figure 35 : Répartition du temps passé sous APDI pour les élevages en AS et pour ceux en cours de passage en AT, non requalifiés au moment de la récolte des données (en nombre d'élevages foyers)

La médiane de temps était de 312,5 jours dans les élevages en AS et de 571,5 jours dans les élevages en AS $\rightarrow$ AT (différence non significative, test de Wilcoxon, p = 0,16).

Les élevages assainis par AS et requalifiés avaient une médiane d'effectif de 83,5 animaux alors que les élevages en cours d'AS (non requalifiés) avaient un effectif médian de 170 animaux. Ces derniers étaient donc significativement plus grands en terme d'effectifs que les élevages requalifiés (test de Wilcoxon, p = 0,0136).

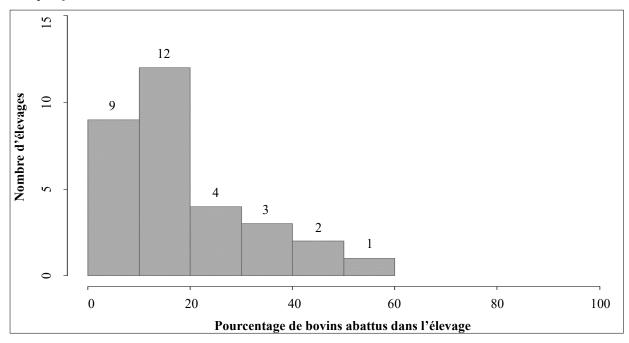
#### v. Plus-value de l'abattage partiel par rapport à l'abattage total

Dans les élevages de l'échantillon ayant été assainis par abattage sélectif et étant requalifiés au moment de la collecte des données (35 élevages), 785 animaux ont été abattus au cours de l'assainissement sur les 3727 animaux présents au moment de la mise sous APDI, soit 78,9 % des animaux épargnés par rapport à une procédure d'abattage total.

*Remarque* : Si, conformément à la note de service, tous les animaux non négatifs à l'un des deux tests au moins une fois avaient été abattus, 71,6 % des animaux auraient été épargnés.

La majorité des élevages assainis par AS et requalifiés avaient **abattu moins de 20 % de leur cheptel** (figure 36).

Figure 36 : Répartition du pourcentage d'animaux abattus dans les élevages assainis par AS et requalifiés



Parmi les animaux abattus, peu d'infectés ont été confirmés (III.1.e.

#### vi. Risque de résurgence dans l'année ou dans les deux ans suivant l'abattage partiel

La période d'étude s'étalant sur deux ans et demi, le recul nécessaire a manqué pour pouvoir évaluer le risque de résurgence suite à un assainissement par abattage partiel suivant le protocole standardisé mis en place en juillet 2014. En effet, aucun phénomène de résurgence n'a été observé sur cette période dans les foyers placés sous APDI après le 04/07/2014.

#### Bilan de l'efficacité du dispositif

#### Approche de la sensibilité du protocole

- Parmi les animaux finalement confirmés infectés par PCR et/ou par culture bactériologique, 33 % (IC<sub>95</sub> = [20 % 45 %]) ont été détectés uniquement par le test IFN<sub>γ</sub>, inversement, 5 % (IC<sub>95</sub> = [1 % 15 %]) des animaux confirmés infectés l'ont été uniquement grâce au test de l'ID.
- L'utilisation des deux tests en parallèle a eu un impact sur la spécificité globale du protocole et les deux tests n'ont pas généré les mêmes faux positifs.

#### Requalification des élevages

- La durée d'APDI était significativement plus longue dans les élevages en AS par rapport aux élevages en AT.
- En moyenne, 3,3 contrôles ont été nécessaires à la requalification des élevages en AS.

#### Plus-value de l'AS

- Par rapport à une procédure d'abattage total, 78,9 % des animaux ont été épargnés.
- La majorité des élevages assainis par AS et requalifiés avaient abattu moins de 20 % de leur cheptel.

# 3. Initiation d'une réflexion sur les freins pratiques et socio-économiques à l'abattage partiel : l'acceptation du protocole

Sur l'ensemble des élevages éligibles à l'abattage sélectif entre juillet 2014 et janvier 2017, 60 % ont engagé un protocole d'abattage sélectif.

Parmi les élevages résurgents ou recontaminés ayant déjà utilisé un abattage sélectif pour leur assainissement avant 2014, 71% choisissaient à nouveau cette modalité d'assainissement.

#### Le taux d'abandon du protocole sur la période étudiée était de 5 %.

La comparaison des effectifs des élevages foyers résurgents choisissant à nouveau un abattage sélectif avec les élevages abandonnant le protocole en cours n'a pas montré de différence significative (test de Wilcoxon, p = 0,574) entre les médianes des effectifs de ces deux types d'élevages (tableau 29).

Tableau 29 : Comparaison de la médiane des effectifs des élevages foyers résurgents choisissant à nouveau l'abattage sélectif avec celle des élevages abandonnant le protocole

	Élevages foyers résurgents choisissant à nouveau un AS	Élevages abandonnant le protocole
Nombre d'élevages	12	8
Médiane des effectifs	232	170,5

Les élevages dans lesquels aucun bovin n'a été confirmé infecté à l'exception du ou des cas index représentaient 58 % des élevages résurgents et 25 % des élevages abandonnant le protocole d'abattage sélectif (). Cette différence n'était pas significative. Le nombre d'élevages de chaque classe était trop faible pour pouvoir étudier à une éventuelle différence du nombre de bovins confirmés dans ces deux types d'élevage avec une puissance satisfaisante.

Dans tous les élevages assainis par AS et requalifiés, moins de trois cas de tuberculose bovine ont été confirmés sur les animaux abattus (en excluant le ou les cas index) alors que seul 50 % des élevages ayant abandonné l'AS étaient dans cette situation. Cette différence était significative (test de Fisher, p = 0,000567). La médiane du nombre de cas confirmés par élevage est significativement plus élevée dans les élevages ayant abandonné l'AS (2,5 bovins confirmés infectés) que dans les élevages assainis par AS et requalifiés (aucun animal confirmé infecté) (test de Wilcoxon, p = 0,00104).

Dans les élevages abandonnant l'abattage sélectif pour passer à un abattage total, 31 % des contrôles étaient effectués avec un intervalle entre les contrôles compris entre deux et six mois contre 61 % des contrôles des élevages en abattage sélectif, sachant que pour les contrôles restant, du fait des données manquantes, il était impossible de savoir s'ils avaient effectivement été réalisés hors des intervalles inter-contrôles recommandés (cf. paragraphe III.2.a.i).

#### Bilan de l'initiation de réflexion sur les freins à l'abattage sélectif

- 71 % des élevages résurgents choisissaient à nouveau l'abattage sélectif.
- Le taux d'abandon du protocole sur la période étudiée était de 5 %.

#### IV. Discussion

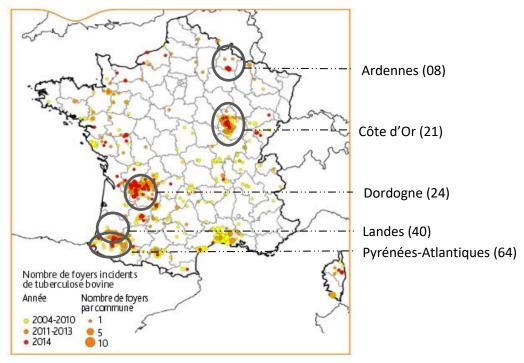
Les conditions de cette étude française sont très différentes des études portant sur le même sujet réalisées au niveau international ce qui complique la comparaison des résultats obtenus.

#### 1. Méthode utilisée

#### Qualité et représentativité des données

Les données n'ont pas pu être récoltées exhaustivement pour tous les foyers de tuberculose bovine découverts en France entre le 04 juillet 2014 et le 18 janvier 2017. Elles proviennent donc seulement de cinq départements (08, 21, 24, 40 et 64). Ces départements sont ceux qui ont été le plus atteints de tuberculose bovine en 2014 (figure 37), on peut donc supposer que les foyers pour lesquels les données ont été obtenues soient assez représentatifs de l'ensemble des foyers de tuberculose bovine découverts en France sur la période étudiée.

Figure 37 : Distribution par commune des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2000 à 2014 (Cavalerie et al., 2015) et localisation des cinq départements dans lesquels ont été collectées les données.



De plus, les parts de chaque modalité d'assainissement dans les foyers de notre base de données sont proches des données nationales de 2014 (tableau 30).

Tableau 30 : Proportion de chaque modalité d'assainissement dans les foyers de la base de donnée et au niveau national

		Dans l'échantillon			Au niveau national (Cavalerie <i>et al.</i> , 2015)
		du 04/07/2014 au 18/01/2017	en 2015	en 2016	en 2014
	AS	54 %	55 %	58 %	64 %
Modalité	AT	37 %	28 %	38 %	36 %
d'assainissement	$AS\rightarrow AT$	6 %	12 %	2 %	-
	Autre	3 %	5 %	2 %	-

<u>Légende</u>: AS = abattage sélectif; AT = abattage total; AS \( AT = abattage sélectif ayant basculé en abattage total; Autre = élevages d'engraissement ou ganaderias

La base de données contenait 127 élevages foyers de tuberculose bovine dont 76 ayant débuté un abattage sélectif, ce qui a permis d'obtenir une grande quantité de résultats de test et d'abattages, laissant espérer une assez bonne précision de nos indicateurs. Mais ceci est à nuancer car, pour de nombreux indicateurs, nous avons dû exclure certains élevages et/ou nous restreindre aux données des élevages assainis par AS et requalifiés qui ne sont dans notre base qu'au nombre de 36.

#### Interprétation des tests

Seuls les résultats qualitatifs aux tests ID et  $IFN_{\gamma}$  ont pu être recueillis, ainsi il n'a pas été possible de vérifier le respect des modalités standardisées d'interprétation des tests. Mais la réalisation et l'interprétation des tests de dosage de l'interféron gamma ont été standardisés et les seuils d'interprétation ont étés ajustés, de plus, ils ne peuvent être réalisés que par des laboratoires agréés il n'y a donc pas de raison de penser que les tests  $IFN_{\gamma}$  aient pu être interprétés différemment en fonction des départements ou des laboratoires ayant effectués l'analyse.

#### « Gold standard » : méthode de référence pour confirmer l'infection d'un animal

La méthode de référence choisie pour confirmer l'infection des animaux (PCR positive et/ou mise en évidence de M. bovis, M. tuberculosis ou M. caprae par culture bactériologique) est une méthode couramment utilisée comme référence dans les études d'évaluation des tests de dépistage de la tuberculose bovine. Mais, si sa spécificité est considérée comme très bonne, sa sensibilité n'est pas parfaite. En effet, ces tests sont réalisés à partir des nœuds lymphatiques et/ou des lésions alors que la présence de bactéries à ces endroits est dépendante du stade de l'infection, tandis que le test à l'IFN $_{\gamma}$  peut détecter des animaux à un stade précoce d'infection. On peut alors obtenir des faux négatifs par rapport au test de référence: des bovins récemment infectés et détectés par l'IFN $_{\gamma}$  qui sont abattus et pour lesquels le test de référence ne parvient pas à mettre en évidence la présence de la bactérie.

Ce manque de sensibilité influe donc sur les références négatives utilisées dans l'estimation de l'impact de l'utilisation en parallèle de l'ID et de l'IFN $_{\gamma}$  sur la spécificité globale du protocole dans la partie III.2.c)i. En effet, dans un élevage foyer, à cause du défaut de sensibilité de la méthode de référence (PCR et/ou culture positive), le fait qu'un bovin soit négatif en culture et en PCR ne garantit pas complètement que ce bovin soit indemne, on risque alors de surévaluer l'impact de l'utilisation des deux tests en parallèle sur la spécificité du protocole en surévaluant les faux positifs des tests ID et IFN $_{\gamma}$  (prise en compte des animaux positifs à l'un de ces deux tests et négatif à la PCR et à la culture).

#### Biais possibles

Les données collectées contenaient des informations manquantes et des données aberrantes.

Les données aberrantes et les enregistrements (notamment des résultats des tests et des abattages) pour lesquels le numéro IPG du bovin manquait ont été effacés de la base de données finale. Ces données manquantes résultent certainement d'erreurs aléatoires lors de la saisie des données au niveau des DDPP, leur suppression n'entraîne donc pas de biais.

En revanche, les données manquantes, notamment concernant les résultats aux tests ID et  $IFN_{\gamma}$ , manquaient de façon non aléatoire puisque seuls les résultats non négatifs avaient été enregistrés exhaustivement dans les bases de données de certaines DDPP. L'hypothèse a donc été faite que tous les animaux en âge d'être testés et pour lesquels aucun résultat n'était disponible avaient obtenu des résultats négatifs aux tests. Cette hypothèse nous a peut-être conduits à surestimer le nombre d'animaux négatifs en considérant comme négatif des animaux non testés.

De même, de nombreux résultats de PCR n'étaient pas renseignés et la même hypothèse a dû être faite, menant peut être à une surestimation des négatifs en PCR.

L'intervalle entre les tests peut influer sur l'intensité des réactions allergiques. En effet, un intervalle trop faible entre deux ID peut diminuer l'intensité de la réaction allergique du second test. Cet intervalle n'était pas objectivable pour tous les tests et n'a donc pas pu être pris en compte dans cette étude. Pourtant, dans l'échantillon, les délais conseillés pour éviter cette interférence n'étaient pas systématiquement respectés, ce qui a pu causer des faux négatifs aux tests de dépistage et donc diminuer le nombre d'animaux trouvés infectés dans les élevages puisque la confirmation de l'infection des animaux est conditionnelle à leur abattage, donc à l'obtention d'au moins un résultat non négatif aux tests de dépistage (ID et/ou IFN $_{\gamma}$ ).

Concernant les résultats aux tests de dépistage allergique, l'influence de certains paramètres physiologiques et pathologiques sur ces tests est connue (*peri-partum*, parasitisme...: cf. Première partie, II.2.b.iv) mais n'a pas été prise en compte dans les analyses puisque les données n'étaient pas disponibles.

#### 2. Typologie des élevages concernés par l'abattage partiel

#### Type d'exploitation

La majorité des foyers assainis par AS de l'échantillon étaient des élevages allaitants. Cette majorité avait déjà été constatée lors de l'évaluation préliminaire du protocole en Côte-d'Or entre 2009 et 2013 (Hosteing, 2015) et se conçoit facilement vu les circonstances. En effet, en France, les foyers de tuberculose bovine sont en majorité des élevages allaitants. De plus, les départements dans lesquels les données ont étés recueillies comptent une majorité d'élevages allaitants. Enfin, la note de service DGAL/SDSPA/2014-541 déconseille l'utilisation de l'abattage sélectif pour assainir les élevages laitiers car il est difficile de gérer le nettoyage et la désinfection en présence d'animaux dans l'élevage.

#### Effectifs

Les élevages en abattage sélectif étudiés possédaient un cheptel significativement plus grand que les élevages en abattage total (médianes respective de 127 et 74 bovins). Sous réserve d'une bonne représentativité de ces élevages par rapport à l'ensemble des foyers Français et vis-à-vis de la taille du cheptel, l'abattage sélectif semble être plus facilement choisi dans des élevages de grande taille, peut-être par soucis d'économie pour éviter l'abattage d'un trop grand nombre de bovins. D'autre part, les élevages allaitants (les plus représentés parmi les élevages en AS) sont habituellement de plus grande taille que les élevages laitiers.

#### Modalité de détection des foyers

Les élevages assainis en AS étaient significativement moins souvent découverts à l'abattoir que ceux assainis par AT et étaient donc majoritairement (69 %, IC<sub>95</sub> = [57 % - 80 %]) découverts en prophylaxie. Cette différence significative peut s'expliquer par les critères d'éligibilité à l'abattage sélectif. En effet, en cas de découverte de lésions importantes à l'abattoir sur les animaux abattus pour abattage diagnostique (notamment des lésions de tuberculose évolutive), l'élevage correspondant est écarté du protocole.

Dans les départements étudiés, le pourcentage de foyers découverts à l'abattoir a diminué entre 2015 et 2016, passant de 18 à 13 % des foyers. Cette diminution est dans le prolongement de la diminution constaté à l'échelle nationale depuis quelques années (Cavalerie *et al.*, 2015).

Les pourcentages de chaque type de découverte de foyers dans la base de données sont proches des chiffres nationaux de 2013 et de 2014 ce qui est en faveur d'une bonne représentativité de l'échantillon vis-à-vis des modalités de découverte des foyers.

#### Historique des élevages

Le choix du type d'abattage semble indépendant de l'historique de l'élevage en termes de réinfection mais aussi en termes de type d'assainissement déjà pratiqué. Contrairement à ce qu'on aurait pu imaginer, dans les départements étudiés, les élevages ayant déjà expérimenté un abattage total ne choisissaient pas plus fréquemment l'abattage sélectif (pour éviter le traumatisme de voir tout son cheptel abattu) à l'infection suivante. Et inversement, l'expérience d'un abattage sélectif ne décourageait pas les acteurs de terrain à le mettre à nouveau en place lors d'une réinfection.

Contrairement à ce qui avait été constaté en Côte-d'Or lors de l'évaluation préliminaire du protocole d'abattage sélectif ((Hosteing, 2015), nous n'avons pas observé d'augmentation de la proportion d'abattages sélectifs entre 2015 et 2016 dans les départements étudiés. Ceci s'explique certainement par le fait que la Dordogne et la Côte-d'Or, d'où proviennent une grande partie des foyers étudiés étaient déjà des départements pilotes pour l'abattage sélectif avant son autorisation sur tout le territoire en juillet 2014, les acteurs de terrain sont donc déjà familiers de la méthode et leur motivation a déjà été acquise. De plus, on n'observe pas non plus de diminution de cette proportion d'abattages sélectifs, les acteurs de terrains ne semblent donc pas découragés par la lourdeur du protocole.

#### Nombre de cas confirmés

Dans la majorité (74 %, IC<sub>95</sub> = [57 % - 88 %]) des élevages requalifiés au 18/01/2017 et ayant mené de bout en bout l'assainissement par abattage sélectif, aucun cas additionnel au cas index n'avait été mis en évidence. De plus, dans ces élevages, le maximum de cas confirmés était de deux bovins. On met ici en évidence un des constats qui a motivé l'autorisation de l'abattage partiel sur tout le territoire sous dérogation : dans les élevages foyers, peu d'animaux sont finalement confirmés infectés.

Il faut tout de même garder à l'esprit le caractère imparfait des tests utilisés pour la confirmation et noter que la confirmation de l'infection est conditionnelle à l'abattage des animaux et dépend donc de la sensibilité des tests  $IFN_{\gamma}$  et ID.

Un nombre plus important de cas confirmés (jusqu'à 12 cas) a tout de même été constaté dans quatre élevages en AS. Ces élevages n'étaient pas encore requalifiés au moment de la collecte des données et il est probable qu'ils soient contraints à abandonner l'abattage sélectif pour un abattage total au vu de ce nombre important de cas confirmés. En effet, au-delà de trois cas confirmés dans un cheptel (ou plus de 5 % de l'effectif total), la note de service DGAL/SDSPA/2014-541 recommande d'interrompre l'abattage partiel pour procéder à un abattage total. Les données recueillies suggèrent en effet que c'est bien cette limite qui est appliquée sur le terrain dans les départements étudiés.

## 3. Évaluation de l'efficacité du dispositif d'assainissement par abattage partiel utilisé en France

#### Approche opérationnelle : respect du protocole sur le terrain

Le fait que nos données soient issues pour une grande partie d'entre-elles de départements historiquement très touchés par la tuberculose bovine comparativement aux autres départements Français pourrait avoir un impact sur le respect du protocole sur le terrain. En effet, les acteurs de la lutte dans ces départements sont plus expérimentés et habitués aux procédures et donc pourraient être plus enclins à respecter les protocoles et plus efficaces dans la lutte. Au contraire, un phénomène de saturation pourrait les pousser à prendre plus de libertés sur ce protocole.

#### ✓ Intervalles entre les contrôles

Les intervalles entre les contrôles pratiqués sur le terrain n'ont pu être qu'estimés de manière approchée en raison des données manquantes (résultats aux tests pas tous enregistrés et plusieurs interventions décalées dans le temps pour un même contrôle). Cette étude a tout de même mis en évidence dans les départements étudiés, un respect du délai minimal entre les contrôles dans 81 % des contrôles effectués sachant que pour les 19 % de contrôles restants le non-respect du délai minimal de deux mois n'était pas certain. De plus, 57 % des tests dont les résultats ont été saisis dans les bases de données fournies par les DDPP avaient été réalisés en respectant les délais recommandés entre deux tests successifs et 17 % ont été réalisés trop tôt après le test précédent.

Ces pourcentages ne peuvent pas être inférés à l'ensemble des tests réalisés en France dans le cadre des abattages partiels. En effet, ils sont biaisés par du biais d'échantillonnage puisque l'on sait que ce sont préférentiellement les tests ayant des résultats non négatifs qui sont enregistrés dans les bases des DDPP, le pourcentage de tests réalisés dans des délais inférieurs à 42 jours peut donc certainement avoir été sous-estimé, puisque les tests réalisés moins de 42 jours après le test précédent (qui représentent 1,4 % des tests enregistrés dans notre base de données) sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des résultats négatifs de par l'interaction entre les tests et la réponse allergique et on sait que les résultats négatifs n'étaient pas saisis exhaustivement.

Ces résultats (ainsi que ceux des calculs des intervalles inter-contrôles) permettent de mettre en évidence que, sur le terrain, dans les départements de notre échantillon, certains animaux sont effectivement testés trop tôt après le test précédent.

De plus, les intervalles théoriques maximaux s'élevaient à presque un an, ce qui n'a *a priori* aucun impact sur la capacité à détecter les animaux infectés mais peut par contre diminuer l'efficacité du protocole en rallongeant l'intervalle APDI-requalification.

En revanche, les délais minimaux d'une vingtaine de jours posent question. En effet, ils étaient bien inférieurs à la limite basse, fixée pour éviter l'interférence du test ID précédent (désensibilisation) et correspondent à des délais entre tests du même type. Toutefois, il faut se rappeler que ce sont des minimums théoriques et que les données recueillies ne permettaient pas de connaître avec certitude les intervalles minimum effectivement appliqués entre les contrôles sur le terrain.

Aucune différence statistique ni du nombre de bovins confirmés ni du nombre de contrôles nécessaires à la requalification n'a pu être mise en évidence entre les élevages dans lesquels les intervalles minimaux entre deux tests étaient respectés et ceux dans lesquels ils n'étaient pas toujours respectés. Soit il n'existe effectivement pas de réelle différence dans les départements étudiés et donc le non-respect de ce délai n'a pas de réel impact sanitaire, soit l'échantillon est trop réduit pour pouvoir mettre en évidence cette différence.

#### ✓ Abattages : délais et animaux abattus

Le constat le plus surprenant de cette étude est que seuls 52,8 % des animaux non négatifs à l'un des deux tests ont effectivement étés abattus pendant l'assainissement des élevages étudiés. Parmi les animaux non négatifs à au moins un des deux tests et non abattus, 83,5 % (229 animaux) étaient des animaux non réagissants à l'ID et avec un résultat non conclusif à l'interféron gamma mais quelques bovins positifs n'ont pas été abattus (8,1 %). Ceci semble suggérer une réticence des acteurs de terrain à faire abattre les animaux aux résultats non conclusifs au dosage de l'interféron gamma puisque la probabilité qu'un animal non conclusif soit réellement infecté est *a priori* plus faible que pour les bovins réagissant positivement aux tests. Cette proportion d'animaux non négatifs non abattus parait inquiétante de prime abord, mais leur profil de résultats aux tests montre que tous finissent par devenir négatifs aux contrôles suivants, sauf six animaux (d'un même élevage) testés négatifs en ID et non conclusifs en IFN $_{\gamma}$  au quatrième contrôle et qui sont abattus un mois après la date de requalification de l'élevage.

Les animaux réagissants (non négatifs) dans les élevages soumis à un abattage sélectif représentaient 13,56 % des animaux soit une proportion plus élevée que celle (6%) rapportée dans les élevages assainis par AS en 2014 à l'échelle nationale (Cavalerie *et al.*, 2015). Mais les données de l'années 2014 à l'échelle nationale prennent en compte majoritairement (tous les tests faits entre janvier et juin 2014) des résultats au test de dosage de l'interféron gamma interprétés avec les anciens seuils de positivité qui étaient à l'époque plus élevés qu'aujourd'hui (Hosteing, 2015) engendrant ainsi un nombre moins important de réagissants.

Les trois quarts des animaux non négatifs effectivement abattus l'ont été dans des délais supérieurs au délai de dix jours préconisé par la note de service. Mais compte tenu des contraintes de terrain comme par exemple la nécessité de faire passer ces animaux suspects en fin de chaîne à l'abattoir ou un jour de la semaine dédié, et au regard des délais d'abattage de 30 jours autorisés en abattage total, ce délai d'abattage de 10 jours semble difficile à respecter sur le terrain. La moitié des animaux ont été abattus plus de 30 jours après leur premier résultat non négatif et un quart d'entre eux plus de trois mois (et jusqu'à un an et huit mois) après. La question de l'impact sanitaire de tels délais se pose alors. Le fait de laisser ces animaux suspects au contact avec leurs congénères plus de dix jours a-t-il un réel impact? Cela augmente-t-il le nombre d'animaux infectés dans les élevages ? La requalification de l'élevage est-elle plus longue ? Dans notre étude, aucune différence significative de ces indicateurs n'a pu être mise en évidence entre les élevages pratiquant des délais moyens d'abattages longs (supérieurs à 30 jours) et ceux pratiquants des délais moyens d'abattage courts (inférieurs à 30 jours). Il est possible que cela reflète une réelle absence d'impact sanitaire; en effet, les lésions de tuberculoses ouvertes sont relativement peu fréquentes de nos jours (et les élevages correspondants sont exclus du protocole d'abattage sélectif) et c'est cette forme qui est la plus contagieuse. De plus, le processus de transmission intra-troupeau est connu pour être long, on peut alors concevoir que quelques mois de différence dans les délais d'abattage n'ait pas une grande influence sur la transmission intra-troupeau (Menzies et Neill, 2000; Phillips et al., 2003).

La différence significative entre les délais d'abattage des animaux positifs (en ID ou en IFN<sub>γ</sub>) ou

douteux en IDS et ceux des animaux (non conclusifs ou douteux en IDC) suggère que sur le terrain, les animaux « les plus suspects » sont abattus plus rapidement.

Les délais d'abattages sont dépendants des abattoirs, de la réactivité des services vétérinaires, du nombre de foyers présents dans le département ainsi que du nombre d'animaux à abattre. Or la Côte-d'Or et la Dordogne (dont une grande partie des élevages étudiés sont issus) sont deux départements historiquement très touchés par la tuberculose bovine, les acteurs de terrains sont donc accoutumés à la gestion des abattages ce qui pourrait en réduire les délais. Pourtant, c'est dans ces départements, que l'on a observé les délais d'abattage les plus importants. Ce résultat contre-intuitif peut avoir plusieurs explications. Tout d'abord, c'est aussi dans ces deux départements que le plus d'animaux ont été abattus pour des raisons sanitaires (résultat non négatifs à un des deux tests) ce qui pourrait expliquer ces délais plus importants. De plus, en Côte-d'Or, le problème des réactions non spécifiques entraîne une diminution de la valeur prédictive positive des tests d'ID, ce qui n'encourage pas à abattre rapidement les animaux.

#### ✓ Les résultats ininterprétables en IFN<sub>y</sub>

L'étude du protocole d'abattage sélectif en Côte-d'Or entre 2009 et 2013 rapporte 5 % de résultats ininterprétables au test  $IFN_{\gamma}$  (Hosteing, 2015). Dans notre étude, si on prend en compte tous les tests *a priori* réalisés, ce chiffre ne s'élève qu'à 2,8 % (2,6 % si on ne considère que la Côte-d'Or). Cette diminution de la proportion de tests ininterprétables est très probablement due à la standardisation de la technique et à l'ajustement des seuils par le LNR.

La faible proportion d'animaux testés une seconde fois lors d'un résultat ininterprétable est à nuancer puisque les données manquantes ne permettent pas de savoir si ces animaux n'ont effectivement pas été testés une seconde fois ou si le résultat au second test était négatif et n'a donc pas été saisi dans les bases de données des DDPP.

#### Profil des animaux épargnés

À chaque contrôle, une large majorité des animaux épargnés suite aux contrôles précédents étaient négatifs aux deux tests. Cependant, il faut garder à l'esprit le caractère incomplet des données disponibles qui nous a poussés à faire l'hypothèse que tous les animaux en âge d'être testés pour lesquels aucun résultat n'était enregistré étaient négatifs. Ce pourcentage d'animaux négatifs est donc probablement surestimé.

Parmi les animaux négatifs aux contrôles précédents, significativement plus d'animaux ont été positifs à l' $IFN_{\gamma}$  qu'à l'ID; cela reflète probablement la capacité du test  $IFN_{\gamma}$  à détecter plus précocement l'infection.

#### Efficacité du dispositif

#### ✓ Plus-value de l'utilisation de l'ID et de l'IFN, en parallèle

Lors de l'évaluation du protocole d'abattage partiel appliqué en Côte-d'Or entre 2009 et 2013 (Hosteing, 2015), la plus-value apportée par l' IFNγ semblait faible, alors que d'autre études avaient mis en évidence une plus-value non négligeable de l'interféron gamma qui détecte des animaux infectés non détectés par l'ID (Wood et Jones, 2001; de la Rua-Domenech et al., 2006; Vordermeier et al., 2006). Par exemple, dans une étude menée en 2006, sur 529 bovins confirmés infectés (test de référence : culture positive pour M. bovis et/ou lésions macroscopiques), 27 % ont été détectés uniquement par IFNy (Vordermeier et al., 2006). Cependant, le résultat de cette étude est à nuancer : en effet, la présence de lésions macroscopiques, utilisé comme test de référence, possède une mauvaise spécificité qui peut engendrer une sur représentativité d'animaux non réellement infectés dans le groupe des infectés et donc, mathématiquement, entraîner une surestimation des animaux à résultat positif en IFN<sub>y</sub> dans ce groupe. En Nouvelle Zélande, une étude menée en 2016 avait elle aussi mis en évidence une plus-value importante de l'utilisation de l'IFN<sub>γ</sub> dans un protocole en parallèle avec une ID (Sinclair et al., 2016) (mais les réserves exprimées ci-dessus concernant le test de référence s'applique également à cette étude, et la comparaison avec la France est difficile vu les écarts de conditions de réalisation du protocole). Pourtant, les résultats de notre étude vont dans le même sens que ces deux études puisque 32 % des 57 animaux confirmés n'ont été détectés que par l'IFNy. De plus, une proportion non négligeable d'animaux 5 % n'ont été détectés que par ID, justifiant l'utilisation des deux tests en parallèle pour améliorer la sensibilité générale du protocole. Cette différence observée avec les résultats de Côte-d'Or entre 2009 et 2013 s'explique certainement par l'ajustement des seuils d'interprétation de l'interféron gamma réalisé en 2014. De plus, on peut imaginer que l'expérience acquise par les acteurs de terrain quant aux conditions d'acheminement des échantillons grâce à leur action dans le protocole expérimental d'évaluation du test de dosage de l'interféron gamma utilisé en prophylaxie (pour la Dordogne et la Côte-d'Or qui représentent une grosse part de nos données), ait pu contribuer à améliorer la sensibilité de l'utilisation de l'IFNγ et donc sa plus-value dans le protocole.

L'utilisation de deux tests en parallèle entraîne une perte de spécificité du protocole. Une estimation de l'impact sur la spécificité a été faite. L'interféron gamma semblait avoir un impact plus important sur la spécificité du protocole que l'ID (19 % de faux positifs au test de dépistage dus uniquement à l'IFN $_{\gamma}$ , contre 6 % pour l'ID). Mais on sait que le test de référence utilisé pour confirmer l'infection des animaux est imparfait notamment du point de vue de sa sensibilité. Or le test de l'interféron gamma est capable de détecter plus précocement les animaux infectés ; ainsi peut-être cela explique-t-il cette proportion plus important de bovins positifs uniquement à l'interféron mais non confirmés infectés par le test de référence choisi.

#### ✓ Requalification des élevages

Dans l'évaluation du protocole d'abattage partiel appliqué en Côte-D'Or entre 2009 et 2013 (Hosteing, 2015), les durées moyennes d'APDI étaient significativement plus élevées lors d'abattage partiel que lors d'abattage total. Le même constat a été fait lors de notre étude. Cette durée augmentée des APDI a des conséquences économiques et sociales non négligeables. En effet, pendant toute la durée de l'APDI, la vente des animaux est interdite, de plus, le blocage d'une exploitation pour une durée indéterminée est source de stress et d'incertitude pour l'éleveur concerné.

De plus, sur les 40 élevages ayant débuté un abattage partiel, 14 des élevages non requalifiés à la fin de la collecte des données (janvier 2017) étaient déjà sous APDI depuis plus de 18 mois. Cela pose la question de la durée d'APDI maximale acceptable pour les éleveurs au-delà de laquelle le passage à un abattage total doit être envisagé; sachant que pour un abattage total, la requalification dépend du moment du rachat des animaux pour le repeuplement puisqu'il faut ensuite deux contrôles favorables espacés d'au moins six mois et de moins d'un an pour retrouver la qualification. Ainsi, pour les élevages abandonnant l'abattage sélectif pour un abattage total, il faudra, si tout se passe bien (et si le repeuplement à lieu juste après les deux mois de vide sanitaire), compter entre neuf mois et un an et demi avant la requalification (en comptant les trois à cinq mois nécessaires à l'assainissement).

#### ✓ Plus-value de l'abattage partiel par rapport à l'abattage total

Sur la période et dans les départements étudiés, 78,9 % des bovins ont été épargnés. Ce pourcentage est très satisfaisant, il est cependant inférieur aux 99 % d'épargnés rapportés dans l'étude d'Hosteing en 2015.

Ceci s'explique certainement par la modification du protocole en 2014 et par l'ajustement des seuils d'interprétation qui a permis d'augmenter la sensibilité du dispositif au détriment de sa spécificité. Ce pourcentage d'animaux épargnés n'en reste pas moins intéressant comparé à un abattage total.

✓ Risque de résurgence dans l'année ou les deux ans suivant l'abattage sélectif

Par manque de recul, aucun phénomène de résurgence n'a pu être observé sur la période d'étude dans les foyers placés sous APDI après le 04/07/2014. La poursuite du suivi de ces élevages sur les prochaines années pourrait permettre d'estimer le risque de résurgence des foyers assainis par abattage sélectif par rapport aux élevages assainis par abattage total. Cette comparaison serait intéressante. En effet, c'est parce que l'on pensait que le risque de résurgence était plus important suite à un abattage sélectif (nommé abattage progressif à l'époque) qu'en 1999, l'abattage total a été imposé pour tous les élevages foyers de tuberculose bovine, une étude rétrospective avait situé de façon approximative ce risque, estimé sur des valeurs historiques (1992-2006) comme vraisemblablement faible, de l'ordre de 2 % (Bénet et Dufour, 2009). Mais la procédure d'abattage sélectif a bien évolué depuis cette période et a été réajustée en 2014 pour optimiser la sensibilité du protocole, il serait donc intéressant d'estimer

si les élevages assainis en abattage sélectif avec ce nouveau protocole ont effectivement plus de risque de présenter une résurgence de la maladie par rapport aux élevages assainis par abattage total.

# 4. Initiation d'une réflexion sur les freins pratiques et socio-économiques à l'abattage sélectif : l'acceptation du protocole

L'acceptation du protocole sur le terrain semble plutôt bonne. En effet, sur l'ensemble des élevages éligibles à l'abattage sélectif sur la période étudiée, 60 % ont engagé un protocole d'abattage sélectif. De plus, parmi les élevages foyers résurgents ou recontaminés ayant déjà utilisé un abattage sélectif pour leur assainissement avant 2014, 71 % choisissaient à nouveau cette modalité d'assainissement.

Le taux d'abandon du protocole sur la période étudiée était de 5 % (huit élevages), il est proche du taux constaté entre 2009 et 2013 en Côte d'Or (Hosteing, 2015). Les causes de cet abandon n'ont pas pu être déterminées pour chacun des élevages concernés. Toutefois, dans trois d'entre eux, un nombre important de cas a été confirmé (plus de trois cas et jusqu'à dix cas), ce qui a probablement motivé le basculement vers l'abattage total. Pour les autres, les raisons de ce changement ont pu être un non-respect des règles du protocole d'assainissement, la découverte d'un animal avec des lésions en faveur d'une tuberculose évolutive, des durées d'APDI trop longues décourageant les acteurs de terrain (un élevage était sous APDI depuis deux ans et n'était toujours pas requalifié au 18/01/2017)... Dans les élevages abandonnant l'abattage sélectif pour passer à un abattage total, 31 % des contrôles étaient effectués avec un intervalle entre les contrôles compris entre deux et six mois contre 61 % des contrôles des élevages en abattage sélectif, sachant que pour les contrôles restant, du fait des données manquantes, il était impossible de savoir s'ils avaient effectivement été réalisés hors des intervalles inter contrôle recommandés (cf. paragraphe III.2.a.i). Cette différence n'était pas significative.

## **CONCLUSION**

Cette étude est la première évaluation du protocole d'assainissement par abattage sélectif depuis son autorisation sur tout le territoire en juillet 2014 et depuis l'ajustement des seuils d'interprétation du test de dosage de l'interféron gamma et la standardisation de ce test. Malgré une qualité des données qui mériterait d'être améliorée, elle a permis de commencer à estimer l'efficacité de ce protocole sur le terrain.

La typologie des élevages concernés par l'abattage sélectif qui a été dressée dans les cinq départements dans lesquels les données ont pu être récupérées, a mis en évidence des cheptels de taille importante et majoritairement allaitants. La majorité des foyers assainis par abattage sélectif avaient été découverts lors des campagnes de prophylaxie. L'historique des élevages ne semblait pas avoir d'impact sur le choix d'un assainissement par abattage sélectif.

Concernant le nombre de cas confirmés dans les élevages foyers, le même constat a été fait qu'au niveau national les années précédentes : dans la majorité des foyers, aucun cas additionnel au(x) cas index n'était confirmé.

Sur le terrain, les délais imposés par la note de service n'étaient pas toujours respectés mais l'estimation exacte de la proportion d'élevages concernés était impossible du fait des données manquantes. L'impact sanitaire de ces écarts au protocole semblait faible voire négligeable.

Un peu moins de la moitié des animaux non négatifs n'ont pas été abattus au cours du protocole d'assainissement. Cela concernait principalement des animaux ayant obtenu un résultat négatif à l'ID et non conclusif au test de dosage de l'interféron gamma. Tous ces animaux finissaient par obtenir des résultats négatifs aux contrôles suivants.

L'utilisation de l'abattage sélectif comme alternative à l'abattage total a permis d'épargner une grande proportion des animaux. Néanmoins, les durées d'APDI étaient rallongées par rapport aux durées constatées lors d'un assainissement par abattage total.

Contrairement à ce qui avait été constaté lors de l'évaluation du protocole expérimental d'abattage sélectif (Hosteing, 2015), l'utilisation du test de dosage de l'interféron gamma semblait apporter une réelle plus-value à la détection des animaux infectés.

Enfin, ce protocole semble avoir une bonne acceptabilité même si certains élevages ont été contraints à abandonner le protocole.

Par manque de recul, le risque de résurgence dans les élevages assainis par abattage partiel n'a pas pu être approché.

La complétude et l'exactitude des données collectées gagneraient à être améliorées, afin de pouvoir réaliser une étude exhaustive des élevages assainis par abattage sélectif en France depuis 2014. Le développement d'outils simplifiant la centralisation des données et leur extraction serait très intéressant pour améliorer la qualité des données et facilité leur récupération. Par exemple, la mise en place de questionnaires KoBotoolbox® permettant aux vétérinaires sanitaires de saisir les résultats d'ID directement sur leur téléphone ce qui serait toujours assez chronophage mais éviterait des erreurs lors de la saisie des données à partir des actuelles fiches papiers au niveau des DDPP et garantirait une saisie exhaustive des résultats à ces tests.

Les freins pratiques et socio-économiques à la mise en œuvre de l'abattage sélectif n'ont pas pu être étudiés faute de données disponibles et de temps pour les récolter. Pourtant, ce volet gagnerait à être investigué. En effet, la mise en œuvre de l'abattage sélectif engendre des contraintes pratiques beaucoup plus importantes que lors d'un abattage total, qui doivent être prises en compte dans l'évaluation du protocole. De même, les répercussions économiques et sociales engendrées par un long blocage de l'élevage sont des facteurs majeurs devant peser dans le choix du type d'assainissement.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- ABBAS AK., LICHTMAN AH. (2009) *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 3<sup>ème</sup>. ed. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson ;2009.
- ÁLVAREZ J., DE JUAN L., BEZOS J., et al. (2009) Effect of paratuberculosis on the diagnosis of bovine tuberculosis in a cattle herd with a mixed infection using interferon-gamma detection assay. Vet. Microbiol. 2009;135:389-393.
- ÁLVAREZ J., PEREZ A., BEZOS J., et al. (2012) Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. Vet. Microbiol. 2012;155:38-43.
- Anses AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose bovine. 2012, Anses, Maisons Alfort.
- ANTOGNOLI MC., REMMENGA MD., BENGTSON SD., et al. (2011) Analysis of the diagnostic accuracy of the gamma interferon assay for detection of bovine tuberculosis in U.S. herds. *Prev. Vet. Med.* 2011;**101**:35-41.
- ARANAZ A. (2003) Elevation of Mycobacterium tuberculosis subsp. caprae Aranaz *et al.* 1999 to species rank as Mycobacterium caprae comb. nov., sp. nov.. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2003;**53**:1785-1789.
- BÉNET J-J., BOSCHIROLI M-L., DUFOUR B., *et al.* (2006) Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004: analyse de la pertinence épidémiologique de l'évolution de la réglementation. *Epidémiologie Santé Anim.* 2006 ;**50**:127–143.
- BÉNET J-J., DUFOUR B. (2006) Etude historique du risque de résurgence de tuberculose bovine en France de 1992 à 2006. *Epidémiol Santé Anim*. 2009;**56**:107–115.
- BENET J-J., PRAUD A., *et al.* (2016) *La tuberculose animale, Polycopié*. Ecoles Nationnales Vétérinaires françaises- Unités de maladies contagieuses, Mérial (Lyon), 100p.
- BOIREAU CML. (2015) Etude des caractéristiques intrinsèques du test à l'interféron gamma utilisé en série suite à une intradermoturberculination dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine en France et enquête sociologique auprès des acteurs locaux. Thèse Méd. Vét. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, France, 315 p.
- BOULOUIS HJ. (2013) *Bactériologie, Polycopié*. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort- Unité pédagogique d'immunologie-microbiologie-pathologie générale.
- BUDDLE BM., ALDWELL FE., PFEFFER A., LISLE GW de., CORNER LA. (1994) Experimental Mycobacterium bovis infection of cattle: Effect of dose of M. bovis and pregnancy on immune responses and distribution of lesions. *N. Z. Vet. J.* 1994;**42**:167-172.
- BUDDLE BM., RYAN TJ., POLLOCK JM., ANDERSON P., DE LISLE GW. (2001) Use of ESAT-6 in the interferon gamma test for diagnosis of bovine tuberculosis following skin testing. *Vet. Microbiol.* 2001;**80**:37-46.
- CAGIOLA M., FELIZIANI F., SEVERI G., PASQUALI P., RUTILI D. (2004) Analysis of Possible Factors Affecting the Specificity of the Gamma Interferon Test in Tuberculosis-Free Cattle Herds. *Clin. Vaccine Immunol.* 2004;11:952-956.
- CASSIDY JP. (2006) The pathogenesis and pathology of bovine tuberculosis with insights from studies of tuberculosis in humans and laboratory animal models. *Vet. Microbiol*. 2006;**112**:151-161.
- CAVALERIE L., COURCOUL A., BOSCHIROLI ML., RÉVEILLAUD E., GAY P. (2015) Tuberculose bovine en France en 2014 : une situation stable. *Bull. Épidémiologique*

- Santé Anim.-Aliment. 2015;71:4-11.
- CLARIDGE J., DIGGLE P., MCCANN CM., et al. (2012) Fasciola hepatica is associated with the failure to detect bovine tuberculosis in dairy cattle. Nat. Commun. 2012;3:853.
- CLEGG TA., DUIGNAN A., WHELAN C., *et al.* (2011) Using latent class analysis to estimate the test characteristics of the γ-interferon test, the single intradermal comparative tuberculin test and a multiplex immunoassay under Irish conditions. *Vet. Microbiol.* 2011;**151**:68-76.
- COAD M., CLIFFORD D., RHODES SG., HEWINSON RG., VORDERMEIER HM., WHELAN AO. (2010) Repeat tuberculin skin testing leads to desensitisation in naturally infected tuberculous cattle which is associated with elevated interleukin-10 and decreased interleukin-1 beta responses. *Vet. Res.* 2010;41:14.
- CORNER LA.(1994) Post mortem diagnosis of Mycobacterium bovis infection in cattle.. *Vet Microbiol*. 1994;**40**:53-63.
- COSTELLO E., DOHERTY ML., MONAGHAN ML., QUIGLEY FC., O'REILLY PF. (1998) A study of cattle-to-cattle transmission of Mycobacterium bovis infection. *Vet. J.* 1998;**155**:245–250.
- COURCOUL A., MOYEN J-L., BRUGÈRE L., FAYE S., *et al.* (2014) Estimation of Sensitivity and Specificity of Bacteriology, Histopathology and PCR for the Confirmatory Diagnosis of Bovine Tuberculosis Using Latent Class Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e90334.
- DE LA RUA-DOMENECH R., GOODCHILD AT., VORDERMEIER HM., HEWINSON RG., CHRISTIANSEN KH., CLIFTON-HADLEY RS. (2006) Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, γ-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res. Vet. Sci.* 2006;**81**:190-210.
- DOMINGO M., VIDAL E., MARCO A. (2014) Pathology of bovine tuberculosis. *Res. Vet. Sci.* 2014:**97**:S20-S29.
- DUFOUR B., BÉNET J-J. (2015) L'infection à Mycobacterium bovis en France en 2014: recrudescence et inquiétudes. *Rev. Francoph. Lab.* 2015;**472**:67–75.
- DUVAUCHELLE A. (2007) La tuberculose chez le cerf élaphe (cervus elaphus) et le Sanglier d'Europe (Sus scrofa) dans la forêt de Brotonne. Thèse Méd. Vét. VetAgro Sup, France, 148p.
- EFSA. (2012) EFSA Technical meeting of the EFSA Scientific Network for Risk assessment in Animal Health and Welfare Bovine Tuberculosis Testing. *EFSA Support. Publ.* 2012:9.
- FAYE S., MOYEN J-L., GARES H., BENET J-J., GARIN-BASTUJI B., BOSCHIROLI M-L. (2011) Determination of decisional cut-off values for the optimal diagnosis of bovine tuberculosis with a modified IFNγ assay (Bovigam®) in a low prevalence area in France. *Vet. Microbiol.* 2011;**151**:60-67.
- FEDIAEVSKY A., COURCOUL A., BOSCHIROLI ML., REVEILLAUD E. (2013) Tuberculose bovine en France en 2013 : résultats d'une stratégie plus offensive. *Bull. Épidémiologique Santé Anim.-Aliment.* 2013;**64**:4-11.
- GARZA-CUARTERO L., O'SULLIVAN J., BLANCO A., et al. (2016) Fasciola hepatica infection reduces Mycobacterium bovis burden and mycobacterial uptake and suppresses the pro-inflammatory response. Parasite Immunol. 2016;38:387-402.
- GDS 18. (2017) Tuberculose bovine [En ligne]. GDS Cher. [http://www.gds18.org/Tuberculose/Tuberculose.BV.1.html] (consulté le 18/1/17).
- GORMLEY E., DOYLE M., DUIGNAN A., GOOD M., MORE SJ., CLEGG TA. (2013) Identification of risk factors associated with disclosure of false positive bovine tuberculosis reactors using the gamma-interferon (IFNγ) assay. *Vet. Res.* 2013;44:1.

- GORMLEY E., DOYLE MB., FITZSIMONS T., MCGILL K., COLLINS JD. (2006) Diagnosis of Mycobacterium bovis infection in cattle by use of the gamma-interferon (Bovigam®) assay. *Vet. Microbiol*. 2006;**112**:171-179.
- GRIFFIN JM., WILLIAMS DH., KELLY GE., et al. (2005) The impact of badger removal on the control of tuberculosis in cattle herds in Ireland. *Prev. Vet. Med.* 2005;**67**:237-266.
- HOSTEING S. (2015) Élevages foyers de tuberculose bovine en Côte-D'OR soumis à un abattage partiel ou total: typologie des foyers et évaluation d'un protocole diagnostique appliqué entre 2009 et 2013. Thèse Méd. Vet. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, France, 55 p.
- LAHUERTA-MARIN A., GALLAGHER M., MCBRIDE S., et al. (2015) Should they stay, or should they go? Relative future risk of bovine tuberculosis for interferon-gamma test-positive cattle left on farms. Vet. Res. 2015;46:90
- LAWLER GOFF BS. (1996) Effect of dexamethasone treatment of tuberculous cattle on results of the gamma-interferon test for Mycobacterium bovis.. *Vet Immunol Immunopathol*. 1996;**53**:39-47.
- LIEBANA E., JOHNSON L., GOUGH J., et al. (2008) Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. Vet. J. 2008;176:354-360.
- MCGILL JL., SACCO RE., BALDWIN CL., TELFER JC., PALMER MV., RAY WATERS W. (2014) The role of gamma delta T cells in immunity to Mycobacterium bovis infection in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2014;**159**:133-143.
- MENZIES FD., NEILL SD. (2000) Cattle-to-Cattle Transmission of Bovine Tuberculosis. *Vet. J.* 2000;**160**:92-106.
- MORRIS RS., PFEIFFER DU., JACKSON R. (1994) The epidemiology of Mycobacterium bovis infections. *Vet. Microbiol.* 1994;**40**:153–177.
- MUNROE FA., DOHOO IR., MCNAB WB., SPANGLER L. (1999) Risk factors for the between-herd spread of Mycobacterium bovis in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev. Vet. Med.* 1999;**41**:119–133.
- NEILL SD., BRYSON DG., POLLOCK JM. (2001) Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis*. 2001;**81**:79-86.
- NEILL SD., CASSIDY JP., HANNA J., *et al.* (1994) Detection of Mycobacterium bovis infection in skin test-negative cattle with an assay for bovine interferon gamma. *The Veterinary Record.* 1994;**135**:134-135.
- OIE. (2015) La tuberculose bovine, *in: Manuel terrestre de l'OIE*. 2015,. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
- OLSEN I., BOYSEN P., KULBERG S., HOPE JC., JUNGERSEN G., STORSET AK. (2005) Bovine NK Cells Can Produce Gamma Interferon in Response to the Secreted Mycobacterial Proteins ESAT-6 and MPP14 but Not in Response to MPB70. *Infect. Immun.* 2005;**73**:5628-5635.
- PHILLIPS CJ., FOSTER CR., MORRIS P., TEVERSON R. (2003) The transmission of Mycobacterium bovis infection to cattle. *Res. Vet. Sci.* 2003;74:1-15.
- POLLOCK JM., ANDERSEN P. (1997) The potential of the ESAT-6 antigen secreted by virulent mycobacteria for specific diagnosis of tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997;**175**:1251-1254.
- POLLOCK JM., MCNAIR J., WELSH MD., et al. (2001) Immune responses in bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2001;**81**:103-107.
- POLLOCK JM., NEILL SD. (2002) Mycobacterium boviss Infection and Tuberculosis in Cattle. *Vet. J.* 2002;**163**:115-127.

- POLLOCK JM., RODGERS JD., WELSH MD., MCNAIR J. (2006) Pathogenesis of bovine tuberculosis: The role of experimental models of infection. *Vet. Microbiol.* 2006;**112**:141-150.
- PRAUD A., BOIREAU C., DUFOUR B. (2016) Sensitivity of γ-interferon test used in series after tuberculin test to detect bovine tuberculosis. *Vet. Rec.* 2016;**179**:174.2-174.
- PRODINGER WM., BRANDSTATTER A., NAUMANN L., *et al.* (2005) Characterization of Mycobacterium caprae Isolates from Europe by Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit Genotyping. *J. Clin. Microbiol.* 2005;**43**:4984-4992.
- RANGEN SA., SURUJBALLI OP., LUTZE-WALLACE C., LEES VW. (2009) Is the gamma interferon assay in cattle influenced by multiple tuberculin injections?. *Can Vet J*. 2009;**50**:270-274.
- RIVIÈRE J., CARABIN K., LE STRAT Y., HENDRIKX P., DUFOUR B. (2014) Bovine tuberculosis surveillance in cattle and free-ranging wildlife in EU Member States in 2013: A survey-based review. *Vet. Microbiol.* 2014;**173**:323-331.
- ROBERT J., BOULAHBAL F., TRYSTRAM D., et al. (1999) A national survey of human Mycobacterium bovis infection in France. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999;3:711–714.
- ROTHEL JS., JONES SL., CORNER LA., COX JC., WOOD PR. (1990) A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-γ and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust. Vet. J.* 1990;**67**:134–137.
- SCHILLER I., VORDERMEIER HM., WATERS WR., *et al.* (2010) Bovine tuberculosis: Effect of the tuberculin skin test on in vitro interferon gamma responses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010;**136**:1-11.
- SINCLAIR JA., DAWSON KL., BUDDLE BM. (2016) The effectiveness of parallel gamma-interferon testing in New Zealand's bovine tuberculosis eradication programme. *Prev. Vet. Med.* 2016;**127**:94-99.
- VAN DER HEIJDEN EMDL., JENKINS AO., COOPER DV., RUTTEN VPMG., MICHEL AL. (2016) Field application of immunoassays for the detection of Mycobacterium bovis infection in the African buffalo (Syncerus caffer). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2016;**169**:68-73.
- VARELLO K., PEZZOLATO M., MASCARINO D., INGRAVALLE F., CARAMELLI M., BOZZETTA E. Comparison of histologic techniques for the diagnosis of bovine tuberculosis in the framework of eradication programs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2008, **20**, 164–169.
- VORDERMEIER HM., BROWN J., COCKLE PJ., *et al.* (2007) Assessment of Cross-Reactivity between Mycobacterium bovis and M. kansasii ESAT-6 and CFP-10 at the T-Cell Epitope Level. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007;**14**:1203-1209.
- VORDERMEIER M., WHELAN A., EWER K., et al. (2006) The BOVIGAM® assay as ancillary test to the Tuberculin skin test. Gov Vet J. 2006;16:72-80.
- WATERS WR., NONNECKE BJ., OLSEN SC., PALMER MV. (2007) Effects of pre-culture holding time and temperature on interferon-γ responses in whole blood cultures from Mycobacterium bovis-infected cattle. *Vet. Microbiol.* 2007;**119**:277-282.
- WATERS WR., PALMER MV., THACKER TC., et al. (2006) Early Antibody Responses to Experimental Mycobacterium bovis Infection of Cattle. Clin. Vaccine Immunol. 2006;13:648-654.
- WATERS WR., WHELAN AO., LYASHCHENKO KP., et al. (2010) Immune Responses in Cattle Inoculated with Mycobacterium bovis, Mycobacterium tuberculosis, or Mycobacterium kansasii. Clin. Vaccine Immunol. 2010;17:247-252.
- WOOD PR., CORNER LA., ROTHEL JS., et al. (1991) Field comparison of the interferon-

gamma assay and the intradermal tuberculin test for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Aust. Vet. J.* 1991:**68**:286–290.

WOOD PR., JONES SL. (2001) BOVIGAMTM: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2001;**81**:147-155.

#### **Textes réglementaires**

Arrêté ministériel du 19 Août 2009 modifiant l'arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins. Version consolidée au 16 Janvier 2017.

Arrêté ministériel du 29 Juillet 2013 relatif à la définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégorie pour les espèces animales. Version consolidée au 20 Janvier 2017.

Arrêté ministériel du 15 Septembre 2013 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins. Version consolidée au 20 Janvier 2017.

Décision 2001/26/CE de la Commission du 27 décembre 2000 modifiant pour la quatrième fois la décision 1999/467/CE établissant le statut de troupeau officiellement indemne de tuberculose dans certains États membres ou régions d'États membres.

Décision d'exécution (UE) 2016/448 DE LA COMMISSION du 23 mars 2016, modifiant les annexes I et II de la décision 2003/467/CE en rapport avec le statut d'officiellement indemne de tuberculose et de brucellose de Malte en ce qui concerne les troupeaux bovins. [en ligne][http://eurlex.europa.eu/legal-

content/FR/TXT/?toc=OJ%3AL%3A2016%3A078%3ATOC&uri=uriserv%3AOJ.L\_.2016.078.01.0 078.01.FRA] (consulté le 13/01/2017)

Directive européenne 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964 relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine.

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/N2011-8257 du 01 décembre 2011 relative au recours au dosage de l'interféron gamma pour un usage en série dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine.

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/SDSSA/**N2013-8123** du 23 juillet 2013, *Tuberculose bovine : Dispositions techniques à mettre en œuvre à l'abattoir en application de l'arrêté du 15 Septembre 2003 modifié.* 

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/2014-223 du 24 Mars 2014 Modification de la note de service DGAL/SDSPA/N2012-8215 relative aux modalités techniques de gestion des suspicions de tuberculose bovine.

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/**2014-541** du 04 Juillet 2014 relative à *la dérogation à l'abattage total de certains troupeaux de bovins infectés de tuberculose*.

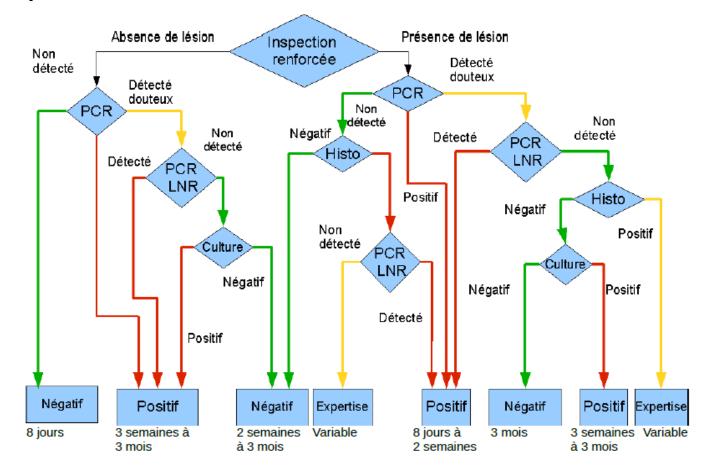
DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/2014-864 du 28 Octobre 2014, Modification de la note de service DGAL/SDSPA/N2013-8162 relative au protocole expérimental d'évaluation de l'interféron gamma.

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/**2015-803** du 23 Septembre 2015, *Tuberculose bovine : Dispositions techniques relatives au dépistage sur animaux vivants* 

DGAL, Note de service DGAL/SDSPA/**2016-1001** du 22 Décembre 2016 relative aux modalités techniques de gestion des suspicions de tuberculose bovine (mise à jour pour la campagne de prophylaxie 2016-2017).

## **ANNEXES**

Annexe 1 : Arbre décisionnel de la confirmation de l'infection lors d'un abattage diagnostique, d'après la note de service DGAL/SDSPA/2014-108 du 13/02/2014



#### Annexe 2 : Les tables de la base de données Access®

## Table T testIFN

Nom du champ	Type de données	À quoi correspond ce champ ?	Valeurs possibles/Remarques
<u>Id testIFN</u>	Texte (clef primaire)	Numéro d'identification unique de l'enregistrement (donc du test sur cet animal à ce moment)	
date_analyse	Date/heure	Date de réalisation de l'analyse	- Du 04/07/2014 au 06/01/2017
EDE	Numérique	Numéro d'identification de l'élevage correspondant	
Id_BV	Texte	Numéro d'identification du bovin testé	
rang	Numérique	Numéro du contrôle dans le cadre duquel ce test est fait	- 0 à 5
result_IFN		Résultat final au test	<ul> <li>I: ininterprétable</li> <li>NC: non conclusif</li> <li>NEG: négatif</li> <li>POS: positif</li> <li>NR: non réalisé (tube cassé, sang hémolysé, quantité insuffisante)</li> <li>NP: non prélevé et abattage zootechnique dans les jours suivants (6 animaux de 40253063)</li> </ul>
DO_PPDB DO_PPDA DO_MIX	Texte	DO de l'échantillon stimulé avec le PPDB  DO de l'échantillon stimulé avec le PPDA  DO échantillon stimulé avec le MIX d'antigène (anciennement esat)	- Un réel positif
ratio_MIX ratio_PMW			
ratio_PBD interpret_ratioPPD interpret_ratio_MIX			<ul><li>I: ininterprétable</li><li>NEG : négatif</li><li>POS : positif</li></ul>

## Table T\_testID

Nom du champ	Type de données	À quoi correspond ce champ ?	Valeurs possibles/Remarques
<u>Id testID</u>	Texte (clef primaire)	Numéro d'identification unique du test	Date du test + Id_BV
date_lecture_ID	Date/heure	Date de lecture du test	Du 01/07/2014 au 06/01/2017
EDE	Numérique	Numéro d'identification de l'élevage correspondant	
Id_BV	Texte	Numéro d'identification du bovin testé	
rang_ID	Numérique	Numéro du contrôle dans le cadre duquel ce test est fait	- 0 à 5
type_ID		IDS ou IDC	<ul> <li>IDS</li> <li>IDC</li> <li>vide si pas précisé dans les données recueillies</li> </ul>
result_ID	Texte	Résultat de l'ID	<ul> <li>negatif: négatif</li> <li>gddouteux: grand douteux</li> <li>positif: positif</li> <li>non negatif: non négatif (positif ou douteux)</li> <li>douteux: douteux</li> <li>NR: non réalisé car animal dangereux</li> <li>ptdouteux: petit douteux</li> </ul>
Mesure_B0		Épaisseur du pli de peau mesuré avant l'injection de tuberculine bovine	
Mesure_B3	Numérique	Épaisseur du pli de peau mesuré 72h après l'injection de tuberculine bovine	- Un réel positif
Mesure_A0	rumenque	Épaisseur du pli de peau mesuré avant l'injection de tuberculine aviaire	- On reer positii
Mesure_A3		Épaisseur du pli de peau mesuré 72h après l'injection de tuberculine aviaire	

#### Table T controle

Nom du champ	Type de données	À quoi correspond ce champ ?	Valeurs possibles/Remarques
Id_controle	Texte (clef primaire)	Numéro d'identification unique du contrôle	Date du contrôle +test utilisé + n°EDE
date_interv	Date/heure	Date de contrôle	<ul> <li>toute date entre l'APDI et la requalification (ou le 06/01/2017 si pas de requalification)</li> <li>si date vide (pour les foyers du 24 : regarder le numéro d'identification du contrôle si il commence par ENCOURS c'est que le contrôle n'était pas encore fini le jour de la récolte des données, si il commence par NP, c'est que les données étaient imprécises et ne donnait qu'une fourchette de date durant laquelle le contrôle a été fait, la date qui suit est celle du début de la fourchette).</li> </ul>
EDE_elevage	Numérique	Numéro EDE de l'élevage	
num_APDI	Texte	Numéro de l'APDI correspondant	
rang_C	Numérique	Rang du contrôle	0 à 5
test_utilise	Texte	Type de test utilisé pour ce contrôle	IDS ou IDC ou IFN ou serologie
nb_test		Nombre de tests réalisés du contrôle	Un entier positif ou vide (car les données pas disponible pour tous les contrôles et donc nombre de négatifs non plus puisque ce nombre est déduit du nombre total de tests et des autres résultats en supposant que les données non rentrées sont celles dont les résultats étaient négatifs.)
nb_test_theorique		Nombre de tests qui auraient dû être fait selon la réglementation : nombre de bovin $> 6$ mois à la date du test pour les ID et $> 12$ mois pour IFN $_{\gamma}$	Un entier positif
nb_neg	Numérique	Nombre de résultats négatifs	Un entier positif ou vide si le nombre de tests réalisés n'est pas disponible dans les données recueillies
nb_positifs		Nombre de résultats positifs aux tests	Un entier positif
nb_douteux		Nombre de résultats douteux en IDS	Un entier positif ou vide si ce n'est pas l'IDS qui a été utilisée pour ce contrôle
nb_ptdouteux		Nombre de résultats « petit douteux » à l'IDC	Un entier positif ou vide si ce n'est pas l'IDC qui a été
nb_gddouteux		Nombre de résultats « grand douteux » à l'IDC	utilisée pour ce contrôle
nb_NC		Nombre de test IFN au résultat non conclusif	Un entier positif ou vide si ce n'est pas l'IFN <sub>γ</sub> qui a été
nb_I		Nombre de test IFN au résultat ininterprétable	utilisée pour ce contrôle

#### Table T abattage

Nom du champ	Type de données	À quoi correspond ce champ?	Valeurs possibles/Remarques
Id BV	Texte (clef primaire)	Numéro d'identification du bovin abattu	
num_APDI	Texte	Numéro de l'APDI de l'élevage du BV concerné par l'abattage	
date_ab	Date /heure	Date de l'abattage	- date de l'abattage - 01/01/2001 : l'animal a été abattu mais la date exacte n'est pas disponible
motif_abattage		Motif de l'abattage	- zootechnique - mort - sanitaire
presence_lesion		Lésions observées lors de l'inspection à l'abattoir ?	- oui/non - pas d'info - LDCO : découverte au labo dépar ND : animal non dépouillé temental de Côte–d'Or
description_lesions		Descriptions des lésions	<ul> <li>code 0 : absence de lésions visibles</li> <li>code 1 : lésion miliaire ou caséeuse (récente)</li> <li>code 2 : Lésions caséo-calcaires, fibreuses ou calcifiées (ancien)</li> <li>code 3 : caséum liquéfié restant sur place (abcès froid tuberculeux) ou s'évacuant (caverne tuberculeuse) (ramollissement)</li> <li>(note de service DGAL 2013-8123 du 23 juillet 2013)</li> </ul>
localisation_lesion	Texte	Localisation des lésions macroscopiques observées	<ul> <li>NL: nœuds lymphatiques</li> <li>NL mediastinaux</li> <li>NL retropharyngiens</li> <li>NL retropharyngiens</li> <li>Vide: données non disponibles</li> <li>NL tracheobronchiques</li> </ul>
result_histo		Résultat à l'histologie : lésions évocatrices de tub ?	- oui /non - Vide : données non disponible - NR : histo non réalisée
result_PCR		Résultat de la PCR au Laboratoire départemental (LD)	<ul> <li>neg: négatif</li> <li>pos: positif</li> <li>NR: non réalisée</li> <li>ptdouteux: petit douteux</li> <li>gddouteux: grand douteux</li> </ul>
result_culture		Résultat de la culture dans le LD	- neg : négatif - en cours - pos : positif
spoligotype		Résultat PCR du LNR (spoligotypage)	- BCG - Vide
vntr		vntr au LNR	- SB0120 - Vide
result_culture_anses		Résultat de la culture dans le LNR de l'Anses	<ul> <li>M. bovis</li> <li>M. nonchromogenicum</li> <li>M. atypique</li> <li>M. avium</li> <li>M. avium</li> <li>M. tuberculosis</li> <li>Wide</li> </ul>

#### Table T APDI

Nom du champ	Type de données	À quoi correspond ce champ ?	Valeurs possibles/Remarques
num adm	Texte (clef primaire)	Numéro d'identification de l'APDI	<ul> <li>Côte-d'Or : n°+deux derniers chiffres de l'année</li> <li>Ardennes : 08+ n°+deux derniers chiffres de l'année</li> <li>Dordogne : 24 + n°+ deux derniers chiffres de l'année</li> <li>Landes : 40+n°+ deux derniers chiffres de l'année</li> <li>Pyrénées Atlantique : 64+ n°+ deux derniers chiffres de l'année</li> </ul>
EDE_elevage	Numérique	Numéro d'identification de l'élevage foyer	Deux premiers chiffres du numéro : - 24 : Dordogne - 21 : Côte-d'Or - 40 : Landes - 8 : Ardennes - 64 : Pyrénées Atlantique
date_APDI	Date/heure	Date de mise sous APDI	- jj/mm/aaaa
mode_detect	Texte	Modalité de détection du foyer	<ul> <li>abattoir</li> <li>prophylaxie</li> <li>suivi renforce : suivi renforcé de l'élevage en prophylaxie</li> <li>enquete epidemio : enquête épidémiologique</li> <li>vente_achat</li> <li>champ vide : donnée non disponible</li> </ul>
type_ab	Texte	Type d'abattage utilisé pour assainir le foyer	<ul> <li>AS: abattage sélectif/partiel</li> <li>AT: abattage total</li> <li>AS-&gt; AT: abandon de l'abattage sélectif et passage en abattage partiel</li> <li>Autre: élevage avec modalité d'assainissement particulier n'entrant pas sensus stricto dans le protocole d'abattage sélectif (ganaderias, élevages d'engraissement)</li> </ul>
date_requalif	Date/heure	Date de requalification de l'élevage	Date s'il y a lieu, si l'élevage n'est pas encore requalifié au 06/01/2017, le champ est vide
statut	Texte	Statut de l'élevage au 06/01/2017	<ul> <li>C1: premier contrôle en cours</li> <li>C2: second contrôle en cours</li> <li>C1 F: premier contrôle favorable</li> <li>requalif: requalifié</li> <li>infect: infecté</li> <li>cessation d'activite: éleveur a cessé si=on activité suite à l'abattage total de son cheptel</li> <li>desinfection: en attente de désinfection</li> <li>abT: en attente d'abattage total</li> <li>champ vide: info non disponible</li> </ul>

## Table T\_elevage

Nom du champ	Type de données	A quoi correspond ce champ?	Valeurs possibles/Remarques
EDE	Numérique (clef primaire)	Numéro EDE de l'élevage	<ul><li>21 : Côte-d'Or</li><li>8 : Ardennes</li><li>24 : Dordogne</li></ul>
effectifs	Numérique	Taille du cheptel au moment de l'APDI	Un entier positif
type_elevage	Texte	Type d'élevage	<ul> <li>Allaitant</li> <li>Laitier</li> <li>Mixte</li> <li>Coursiere</li> <li>X : élevage en cessation d'activité</li> </ul>
commune		Nom, en majuscule, de la commune de l'élevage	- (en majuscules)

## Table T\_BV

Nom du champ	Type de données	A quoi correspond ce champ?	Valeurs possibles/Remarques
EDE_elevage	Numérique	Numéro EDE de l'élevage auquel appartient le bovin	
ID_BV	Texte (clef primaire)	Numéro IPG du bovin	
date_naiss	Date/heure	Date de naissance de l'animal	
sexe	Texte	Sexe de l'animal	- F : femelle - M : mâle
race	Texte	Code race de l'animal	- Un entier de 12 à 95
date_mort	Date/heure	Date de mort de l'animal	- Date de mort - 01/01/2001 : si animal abattu ou mort mais date inconnue (BV du 40 ab pour raison zootechnique)
age_APDI	Numérique	Âge, en jours, du bovin au moment de la mise sous APDI de l'élevage	Un entier positif
age_mort		Âge, en jours, de l'animal au moment de son abattage	Un entier positif

Table intermédiaire créée pour l'analyse des données : table « historique tests par BV ac test ID completes selon hypothese2 »

Nom du champ	Type de données	A quoi correspond ce champ?	Valeurs possibles/Remarques
EDE	Numérique	Numéro EDE de l'élevage auquel appartient le bovin	
ID_BV	Texte (clef primaire) Numéro IPG du bovin		
date_naiss		Date de naissance du bovin	
date_ab	Date/heure	Date d'abattage s'il y a lieu	<ul> <li>date</li> <li>vide</li> <li>01/01/2001 : valeurs par défaut si animal abattu mais date exacte non disponible</li> </ul>
ID0 à 5		Résultat aux tests ID	<ul> <li>negatif: négatif</li> <li>gddouteux: grand douteux</li> <li>positif: positif</li> <li>non negatif</li> <li>douteux: douteux</li> <li>ptdouteux: petit douteux</li> <li>NR (animal dangereux)</li> </ul>
IFNO à 5	Texte	Résultat aux tests IFN	<ul> <li>I: ininterprétable</li> <li>NC: non conclusif</li> <li>negatif: négatif</li> <li>positif: positif</li> <li>NR: non réalisé (tube cassé (2), sang hémolysé (1), quantité insuffisante (5))</li> <li>NP: non prélevé et abattage zootechnique dans les jours suivants (6 animaux de 40253063)</li> </ul>
date_ID0 à 5		Date de lecture de l'ID	- Date - Vide
date_IFN0 à 5	Date/heure	Date de réalisation de l'analyse	<ul><li>Date</li><li>Vide si information non disponible</li></ul>

Remarque: dans cette table quand un test  $IFN_{\gamma}$  Ininterprétable a été re-fait, c'est le résultat du deuxième test qui est enregistré

### ÉLEVAGES FOYERS DE TUBERCULOSE BOVINE AYANT FAIT L'OBJET D'UN ASSAINISSEMENT PAR ABATTAGE PARTIEL DEPUIS SON AUTORISATION SUR TOUT LE TERRITOIRE NATIONAL EN 2014 : TYPOLOGIE DES ÉLEVAGES CONCERNÉS, ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ DU DISPOSITIF

#### **POIRIER Valentine**

#### Résumé

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse due à Mycobacterium bovis ou, plus rarement, à M. tuberculosis ou M. caprae. Sa contagiosité et son caractère zoonotique en font une maladie d'intérêt majeur de par son impact sanitaire et économique. La France a un long historique de lutte contre cette maladie. Depuis 1999, la gestion des foyers de tuberculose bovine repose majoritairement sur un abattage total (AT) obligatoire du troupeau. En juillet 2014, après une phase expérimentale menée sur les deux départements français les plus touchés par la tuberculose bovine menant à un ajustement des seuils d'interprétation du test de dosage de l'interféron gamma (IFN<sub> $\nu$ </sub>) et à une standardisation du protocole, l'abattage sélectif (AS) est autorisé sur tout le territoire français, sur dérogation. Depuis, aucune évaluation du protocole d'AS n'avait été réalisée. Cette étude portait sur les élevages concernés par l'abattage sélectif en France depuis son autorisation sur tout le territoire. Les données ont été recueillies dans cinq départements (Ardennes, Côte-d'Or, Dordogne, Landes et Pyrénées-Atlantiques) entre juillet 2014 et janvier 2017 (soit 127 foyers). Les élevages concernés par l'AS (76 élevages) possédaient des cheptels de taille importante (médiane de 127 têtes) et étaient majoritairement allaitants (79 % des foyers en AS). Parmi les foyers assainis par AS, 69 % avaient été découverts lors des campagnes de prophylaxie. L'historique des élevages ne semblait pas avoir d'impact sur le choix d'un assainissement par abattage sélectif. Dans la majorité des foyers (74 %), aucun cas additionnel au(x) cas index n'a été confirmé.

Sur le terrain, les délais imposés par la note de service n'étaient pas toujours respectés. L'impact sanitaire de ces écarts au protocole semblait faible voir négligeable mais les échantillons ayant servi à l'estimation de cet impact étaient de petite taille.

Parmi les animaux à résultats non négatifs, 52,6 % ont été abattus. Ceux n'ayant pas été abattus étaient principalement des animaux avec un résultat négatif à l'intradermotuberculination (ID) et non conclusif à l'IFN $_{\gamma}$ . Tous ces animaux à résultats non négatifs et non abattus finissaient par obtenir des résultats négatifs aux contrôles suivants. L'utilisation de l'AS comme alternative à l'abattage total a permis d'épargner une grande proportion des animaux présents dans les élevages (78,9 %). Néanmoins, les durées d'APDI étaient rallongées par rapport aux durées constatées lors d'un assainissement par AT. Contrairement à ce qui avait été constaté lors de l'évaluation du protocole expérimental d'abattage sélectif (Hosteing, 2015), l'utilisation de l'IFN $_{\gamma}$  semblait apporter une réelle plus-value au protocole puisque 32 % (IC95 = [20 % - 45 %]) des animaux confirmés infectés ont été détectés uniquement grâce à l'IFN $_{\gamma}$ . Enfin, ce protocole semble avoir une bonne acceptabilité même si certains élevages ont abandonné l'AS pour basculer en AT. Par manque de recul, le risque de résurgence dans les élevages assainis par abattage partiel n'a pas pu être estimé.

#### Mots clés

MALADIE CONTAGIEUSE - TUBERCULOSE BOVINE - ELEVAGE BOVIN - ABATTAGE PARTIEL - ABATTAGE SELECTIF - INTERFERON GAMMA - INTRADERMOTUBERCULINATION - PROTOCOLE - BOVIN - FRANCE

Jury:

Président : Pr. Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Directeur : Dr. Anne Praud Assesseur : Pr. Yves Millemann

# PARTIAL STAMPING-OUT IN BOVINE TUBERCULOSIS OUTBREAKS IN FRANCE SINCE ITS AUTHRIZATION ALL OVER THE COUNTRY IN 2014: TYPOLOGY OF THE OUTBREAKS AND STUDY OF THE EFFICIENCYOF THE PROTOCOL

#### **POIRIER Valentine**

#### **Summary**

Bovine tuberculosis is an infectious disease caused by Mycobacterium bovis or, less frequently, by M. tuberculosis or M. caprae. It's a contagious zoonotic disease with economical and sanitary impact. In France, collective struggle against this disease began about sixty years ago. Since 1999, bovine tuberculosis outbreaks were mainly managed by mandatory total stamping out. In July 2014, after an experimental period in two of the most infected French departments, which had led to the standardization of the protocol and the adjustment of the interpretation levels of the interferon gamma test, selective stamping out is authorized in all French departments, by way of derogation. Since then, no evaluation of this protocol had been conducted. The French protocol for selective stamping out uses interferon gamma test (IFN<sub>y</sub> test) and intradermal tuberculin test in parallel; all animals with non-negative test must be slaughtered. The outbreaks managed by partial stamping out in France since its authorization were studied in this project. Data were collected in five departments (Ardennes, Côte-d'Or, Dordogne, Landes and Pyrénées-Atlantiques) between July 2014 and January 2017. These infected herds were relatively large (median: 127 cows) and were mainly beef farms (79 % of the outbreaks managed by selective stamping out). Among the outbreaks managed by selective stamping out, 69 % were discovered during prophylactic campaign. The choice of partial stamping out rather than total stamping out did not seem to be influenced by the herd's history regarding bovine tuberculosis. In most infected herds (74 %,), no infected cattle was found except for the first case which revealed the outbreak.

On the field, the limit time period between controls and the deadline for the slaughter of a non-negative animal recommended by the government were sometimes not observed. The sanitary consequences of these deviations from the protocol seemed insignificant but the samples used for their estimation were very small.

Among cattle with non-negative results to the tests, 52.6 % were slaughtered. The others were mainly negative to the intradermal tuberculin test and non-conclusive to the IFN $_{\gamma}$  test. All the non-negative non-slaughtered animals finally get negative results in the next controls.

Thanks to the use of selective stamping out instead of total stamping out, 78.9 % of cattle were spared. Nevertheless, the mean durations of the APDI (prefectural decree declaring infection) in the heard selectively stamped out were longer than in totally stamped out herds. Contrary to the findings of the first evaluation of the protocol in Côte-d'Or (Hosteing, 2015), the use of IFN $_{\gamma}$  test seemed to add a real value given that 32 % (IC95 = [20 % - 45 %]) of confirmed infected animals had been found only thanks to IFN $_{\gamma}$  test. Finally, this alternative protocol seems to have a good acceptability although some farmers had to switch to total stamping out. The risk of resurgence in the herds sanitized by selective stamping out could not have been estimated in this study because of the lack of hindsight.

#### **Keywords**

CONTAGIOUS DISEASE, BOVINE TUBERCULOSIS, CATTLE BREEDING, SELECTIV STAMPING OUT, INTERFERON GAMMA, INTRADERMAL TUBERCULIN TEST, PROTOCOL, CATTLE, FRANCE.

#### Jury:

President: Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Director: Dr. Anne Praud Assessor: Pr. Yves Milleman